

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Effekte polypharmazeutischer Behandlung schizophrener
Patienten auf die Fahrsicherheit**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lena Schwarzfischer

aus
Cham

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Alexander Brunnauer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Gilg
	Prof. Dr. Andreas Dietmar Schuld
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Julia Diemer
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	06.10.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Krankheit und Kraftverkehr	5
1.2 Rechtliche Rahmenbedingungen.....	7
1.3 Schizophrenie, schizotype und anhaltend wahnhafte Störungen	10
1.3.1 Ätiopathogenetische Modelle.....	10
1.3.2 Symptomatik.....	11
1.3.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede	12
1.4 Psychopharmakotherapie	13
1.4.1 Antipsychotika	13
1.4.2 Polypharmazie.....	14
1.4.2.1 Behandlungsstrategien	14
1.4.2.2 Wirksamkeit und Risiken	17
1.5 Schizophrenie und Kognition.....	19
1.5.1 Störungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen	19
1.5.2 Kognitive Störungen vor dem Ausbruch der Erkrankung und in Remissionsphasen	20
1.5.3 Einfluss der kognitiven Störungen auf das funktionelle Outcome	21
1.6 Antipsychotika und Kognition	22
1.7 Antipsychotika und Fahrsicherheit.....	25
1.7.1 Effekte von Antipsychotika auf die Fahrsicherheit bei Gesunden	31
1.7.2 Effekte von Antipsychotika auf die Fahrsicherheit bei Patienten	32
1.7.3 Polypharmazeutische Effekte auf die Fahrsicherheit.....	33
1.8 Fragestellungen und Arbeitshypothesen	34
2 Methoden und Material	36
2.1 Studiendesign.....	36
2.2 Verkehrsspezifische Anamnese	37
2.3 Leistungsuntersuchung gemäß Anlage 5 FeV - Beschreibung des WIENER- Testsystems (WTS)	38
2.3.1 Determinationstest (DT)	39
2.3.2 Reaktionstest (RT).....	40
2.3.3 Cognitrone (COG)	40
2.3.4 Adaptiver tachistokopischer Verkehrsauffassungstest (ATAVT)	41

2.4 Psychopathologie	42
2.4.1 Klassifikation nach ICD-10	42
2.4.2 Screening der Symptomschwere - Clinical Global Impression (CGI).....	43
2.5 Stichprobe	44
2.6 Untersuchungsablauf.....	45
2.7 Auswertung	46
2.7.1 Datenaufbereitung	46
2.7.2 Globalbeurteilung (IPP)	46
2.7.3 Statistische Auswertung	47
3 Ergebnisse	48
3.1 Hauptanalyse nach Behandlungsgruppen	48
3.1.1 Soziodemografische Daten	48
3.1.2 Globalbeurteilung (IPP)	55
3.1.3 Ergebnisse in den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen	56
3.2 Analyse nach Anzahl der Psychopharmaka	59
3.2.1 Soziodemographische Daten.....	59
3.2.2 Globalbeurteilung (IPP)	60
3.2.3 Ergebnisse in den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen	61
3.3 Beantwortung der Fragestellungen.....	62
4 Diskussion	64
5 Limitationen der Studie	72
6 Ausblick	76
7 Zusammenfassung	78
8 Abstract (English)	80
9 Literaturverzeichnis	82
10 Tabellenverzeichnis.....	96
11 Abbildungsverzeichnis.....	97
12 Abkürzungsverzeichnis.....	98
13 Anhang	100
Anhang 1: Beispiel eines Anamnesebogens	100
Anhang 2: Medikationen der Patienten.....	103
14 Danksagung	106
15 Affidavit.....	107
16 Übereinstimmungserklärung.....	108

1 Einleitung

1.1 Krankheit und Kraftverkehr

Die Lebenszeitprävalenz von Schizophrenie liegt bei unter 1% (0,87% für Schizophrenie; 0,32% für schizoaffective Störungen) (Perälä et al., 2007). Männer erkranken häufiger und früher als Frauen. Die höchste Inzidenzrate für Schizophrenie bei Männern liegt zwischen 20 und 24 Jahren, bei Frauen zwischen 29 und 32 Jahren (Kirkbride et al., 2006). Zudem gibt es bei der Inzidenz bei Frauen einen 2. Peak, der bei ca. 45 bis 54 Jahren liegt (Häfner et al., 1993). Die Inzidenz variiert auch geografisch und nach ethnischer Zugehörigkeit (Kirkbride et al., 2006). Außerdem haben Menschen mit Schizophrenie ein zwei- bis dreifach erhöhtes Sterberisiko (McGrath et al., 2008).

Obwohl psychische Erkrankungen (Abhängigkeitserkrankungen inkludiert) die häufigste Ursache für Behinderungen sind (Whiteford et al., 2013), existieren relativ wenige Daten zu den Auswirkungen psychischer Erkrankungen auf die Automobilität. Deshalb befragten Brunnauer et al. (2016) 1497 stationär aufgenommene psychiatrische Patienten zu ihrem Fahrstatus: 67% gaben an, einen gültigen Führerschein zu besitzen. 77% davon erklärten, ihre Autos regelmäßig zu nutzen, wiederum 88% davon unter Psychopharmaka. In diesem Zusammenhang sind Psychopharmaka und Verkehrssicherheit von großer Relevanz. Dies zeigte auch eine Studie, bei der 1200 Spanier (einzige Auswahlkriterien: Besitz eines Führerscheins für andere Fahrzeuge als Motorräder und häufiges Fahren) interviewt wurden: 15% der Teilnehmer nahmen Psychopharmaka zur Behandlung von depressiven Störungen, Angststörungen und Schlaflosigkeit oder Beruhigungsmittel ein (Alonso et al., 2014). Dass Psychopharmaka mittlerweile auch bei psychosomatischen Beschwerden verschrieben werden, bestätigen auch Hedenrud et al. (2013). Eine weitere Studie aus Spanien zeigte, dass im Jahr 2016 Antipsychotika von 3,86% der spanischen Allgemeinbevölkerung und von 2,71% der lizenzierten Fahrer eingenommen wurden. Eine gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit anderen verkehrsmedizinisch relevanten Arzneimitteln war ebenfalls häufig (Herrera-Gómez et al., 2019). Das von der Europäischen Union finanzierte Projekt „Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe (DRUID)“ ergab, dass 1,4% der Fahrer in der Europäischen Union unter Einfluss eines Medikaments fuhren. Diese Verursacherstudien konnten auch belegen, dass Benzodiazepine nach Alkohol und Tetrahydrocannabinol (THC) bei Personen, die bei

Autounfällen verletzt wurden, die am häufigsten nachgewiesenen Substanzen waren. Bei tödlich verunglückten Fahrern standen Benzodiazepine nach Alkohol sogar an 2. Stelle, gefolgt von Amphetaminen (Schulze et al., 2012).

Viele Studien legen dar, dass psychiatrische Patienten ein bis zu zweifach höheres Risiko an Unfällen aufweisen als die Kontrollgruppen (Waller, 1965; Eelkema et al., 1970; Edlund et al., 1989; Vaa, 2003). Charlton et al. (2010) sehen das Unfallrisiko bei schizophrenen Fahrern sogar bis zu fünffach erhöht an. Im Allgemeinen deuten also die verfügbaren Daten darauf hin, dass Personen mit einer psychiatrischen Erkrankung einem erhöhten Risiko für Unfälle ausgesetzt sind, obwohl sie wesentlich weniger fahren als alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollgruppen (Edlund et al., 1989; Dobbs, 2005; Marshall, 2008).

Vor dem Hintergrund, dass das Autofahren in modernen Gesellschaften nicht mehr wegzudenken ist, ist eine logische Konsequenz, dass auch für an Schizophrenie erkrankte Menschen das Autofahren eine zentrale Bedeutung einnimmt. Ob beruflich, in der Freizeit oder für Erledigungen, es gehört zum alltäglichen Leben. Am 01.01.2019 waren in Deutschland über 40 Millionen Führerscheine bzw. Fahrerlaubnisse im Zentralen Fahrerlaubnisregister eingetragen, wovon über 18 Millionen alleine Pkw-Führerscheine ausmachten. Seit 2010 sind die Zahlen kontinuierlich angestiegen (Kraftfahrt-Bundesamt, 2019). Knapp 60% des gesamten Verkehrsaufkommens entfallen auf den motorisierten Individualverkehr (Pkw, Mofa, Moped, Motorrad, Carsharing und Nutzverkehr). Ungefähr ein Drittel der Wege gehen auf berufliche Gründe zurück, 28% auf die Freizeit, 16% für den Einkauf, 14% für Erledigungen und 8% für Begleitungen (Infas et al., 2018).

Krankheiten wie Demenz und Parkinson oder ein hohes Alter sind häufige Faktoren, die Menschen zur Restriktion des Fahrens zwingen (Marie Dit Asse et al., 2014). Prädiktive Faktoren für das Einstellen des Fahrens sind laut Brunnauer et al. (2016) jedoch auch psychische Erkrankungen (u. a. eine schizophrene Störung). Dies gilt insbesondere für psychische Krankheiten, die mit deutlichen kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen. Dass die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und Leistungsfähigkeit Auswirkungen auf das Einstellen des Fahrens hat, bestätigen auch Ackerman et al. (2008), Edwards et al. (2010) und MacLeod et al. (2014).

Eine eingeschränkte Automobilität kann zudem negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand haben: u. a. verstärkte depressive Symptome können die Folge sein

(Ragland et al., 2005). Außerdem geht die Restriktion des Autofahrens mit einem deutlichen Rückgang der sozialen Funktionen, der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes einher (Edwards et al., 2009). Auch ein Rückgang der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu aktiven Fahrern kann beobachtet werden (Choi et al., 2014). Zudem wird die soziale Integration negativ durch das Aufgeben des Autofahrens beeinflusst (Mezuk und Rebok, 2008). Laut einer Studie von Palmer et al. (2002), bei der 83 ambulante Patienten mit Schizophrenie (mittleres Alter: 59 Jahre) befragt wurden, wovon 52% einen gültigen Führerschein besaßen, korrelierte der Fahrstatus mit dem Grad ihrer Unabhängigkeit.

Die Mobilität kann somit durch medizinische Faktoren beeinflusst werden, kann aber auch selbst Einfluss auf den Gesundheitszustand der Menschen nehmen. Der enge Zusammenhang der Mobilität mit dem psychosozialen Funktionsniveau psychiatrischer Patienten wird auch von Brunnauer et al. (2016) in einer multizentrischen Studie herausgestellt: Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung nutzen ihr Auto in erster Linie für private Zwecke (privat 64%, beruflich 30%, Arztbesuche 6%), weswegen davon ausgegangen werden kann, dass sich die Fahreinschränkung weitgehend auf ihr soziales Leben auswirkt.

1.2 Rechtliche Rahmenbedingungen

Zunächst erscheint es wichtig, aufgrund der Vielzahl der Begrifflichkeiten und der teilweise sehr unterschiedlichen Interpretation, die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe abzugrenzen: Die Fahreignung wird verwendet, um auszudrücken, ob eine Person allgemein geeignet ist, ein Fahrzeug zu führen. Dieser Begriff wird situationsunabhängig verwendet und beschreibt somit eine beständige Eigenschaft. Dagegen bezieht sich der Begriff der Fahrsicherheit auf einen zeitlich begrenzten Zustand (Berghaus und Brenner-Hartmann, 2012; Brunnauer und Laux, 2015).

Gemäß § 2 Absatz 4 Satz 1 Straßenverkehrsgesetz (StVG) ist in Deutschland derjenige zum Führen von Kraftfahrzeugen geeignet, „wer die notwendigen körperlichen und geistigen Anforderungen erfüllt und nicht erheblich oder nicht wiederholt gegen verkehrsrechtliche Vorschriften oder gegen Strafgesetze verstoßen hat“ (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019b). Konkretisiert werden die Anforderungen in der zugehörigen Fahrerlaubnisverordnung (FeV). Anlage

5 FeV beschreibt die Anforderungen an die Fahrer und die Eignungsuntersuchung (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020d). Anlage 4 FeV listet tabellarisch „häufiger vorkommende Erkrankungen und Mängel, die die Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen längere Zeit beeinträchtigen oder aufheben können“ (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019d) auf.

Laut Anlage 4 FeV dürfen zum Beispiel Personen mit schizophrenen Psychosen in der Akutphase ihrer Krankheit nicht fahren. Nach abgelaufener akuter Psychose können sie aber durchaus wieder in der Lage sein, Kraftfahrzeuge <3,5t zu bedienen, wenn das Realitätsurteil nicht mehr beeinträchtigt ist. Bei mehreren psychotischen Episoden sind regelmäßige Kontrollen nötig (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019d). Bei Ersterkrankungen wird mindestens eine Symptomfreiheit von einem Jahr gefordert, bei mehreren Rückfällen werden längere symptomfreie Intervalle von ungefähr drei bis fünf Jahren bis zum Wiedererreichen der Fahreignung empfohlen (Soyka et al., 2014). Schwere psychotische Erkrankungen können einen Patienten aber so beeinträchtigen, dass die nötige psychische Leistungsfähigkeit nicht mehr gegeben ist (Gräcmann und Albrecht, 2018). Gibt es Bedenken an der Eignung eines Fahrers, kann die Fahrerlaubnisbehörde laut § 11 FeV ein ärztliches Gutachten anordnen. Die Behörde legt auch fest, dass der untersuchende Facharzt über spezielle Erfahrungen in der Verkehrsmedizin bzw. Verkehrspsychologie verfügen und nicht der behandelnde Arzt sein soll (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020b).

Der Gutachter agiert prinzipiell nur als Berater. Die rechtlichen Folgen leiten die Fahrerlaubnisbehörde bzw. die Verwaltungsgerichte ein (Brunnauer et al., 2014). Da der Arzt oder Psychologe an die Schweigepflicht nach § 203 Strafgesetzbuch (StGB) und nach § 9 der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (MBO-Ä) gebunden ist, darf das Gutachten aber nur mit ausdrücklicher Zustimmung des Patienten an Dritte weitergeleitet werden (Bundesärztekammer, 2018; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019a).

Die Bundesanstalt für Straßenwesen gibt die ständig aktualisierten Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung heraus, die dem Gutachter bei der Beurteilung helfen sollen. Darin werden zuerst grundsätzliche Hinweise zur Beurteilung gegeben, die Auswahl sowie die rechtliche Stellung des Gutachters beschrieben, die Anforderungen an die psychische Leistungsfähigkeit und die Kompensation von Eignungsmängeln

dargestellt. Danach werden eignungs ausschließende oder eignungseinschränkende körperliche sowie geistige Krankheiten und Mängel abgehandelt. Als Anforderungen an die psychische Leistungsfähigkeit führen die Begutachtungsleitlinien fünf Bereiche auf, die auch in Anlage 5 FeV beschrieben werden:

- Orientierung
- Konzentration
- Aufmerksamkeit
- Reaktionsfähigkeit
- Belastbarkeit

In diesen Funktionsbereichen müssen bestimmte Mindestanforderungen erfüllt werden. Das bedeutet, dass Fahrer von Kraftfahrzeugen <3,5t (Gruppe 1) einen Prozentrang von 16 erreichen müssen (84% der altersunabhängigen Normstichprobe erreichen ein besseres Ergebnis). Der Grund für einen möglichen Mangel wie beispielsweise eine psychische Erkrankung ist für die alleinige Beurteilung der Leistungsfähigkeit nebensächlich. Physische Leistungsanforderungen sowie Anforderungen an die Persönlichkeitseigenschaften werden hier ebenfalls nicht genannt (Gräcman und Albrecht, 2018). Gegenstand der Untersuchung sind laut Anlage 4a FeV nur Eigenschaften, Verhaltensweisen und Fähigkeiten, die für die Fahreignung relevant sind und nicht die gesamte Persönlichkeit (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020c). Mängel können aber laut § 2 FeV und Anlage 4 FeV beispielsweise durch spezielle Vorrichtungen oder bestimmtes Verhalten kompensiert, Risiken durch geeignete Auflagen und Beschränkungen minimiert werden (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019d; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019c).

Der behandelnde Arzt oder Psychologe muss gemäß § 630e Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) und § 8 MBO-Ä den Patienten über die Konsequenzen seiner Erkrankung bzw. deren Behandlung und die möglicherweise damit verbundene beeinträchtigte Fahreignung aufklären (Sicherungsaufklärung) (Bundesärztekammer, 2018; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020a). Er muss den Patienten darauf aufmerksam machen, dass jeder Verkehrsteilnehmer selbst die Pflicht (§ 2 FeV - Vorsorgepflicht) hat zu überprüfen, ob er aufgrund körperlicher oder geistiger Beeinträchtigungen dazu in der Lage ist, sich sicher im Straßenverkehr zu bewegen

(Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019c). Die Beratung soll helfen, unter Einbeziehung der Krankengeschichte, der medikamentösen Behandlung, der Compliance des Patienten, der Einschätzung von Leistungseinschränkungen und der Bewertung von Kompensationsmöglichkeiten, abschätzen zu können, ob der Patient sicher am Straßenverkehr teilnehmen kann. Hinsichtlich der Dokumentationspflicht (§ 10 MBO-Ä) sollte die Beratung sowie die Bestätigung der Aufklärung - am besten auch schriftlich durch den Patienten - festgehalten werden (Brunnauer und Laux, 2015; Bundesärztekammer, 2018).

1.3 Schizophrenie, schizotype und anhaltend wahnhafte Störungen

1.3.1 Ätiopathogenetische Modelle

Synoptisch lassen sich nachfolgende Hypothesen zur Ätiopathogenese der Schizophrenie zusammenfassen.

Die Dopaminhypothese ist durch die Blockade zentraler Dopamin-D2-Rezeptoren durch Antipsychotika begründet. Obwohl bildgebende Studien keine Erhöhung der Dopaminrezeptoren zeigen, gibt es Hinweise auf eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission bei Schizophreniepatienten (Heinz, 2000). Diese wird mit Positivsymptomen in Verbindung gebracht, während vermutlich ein Dopaminmangel im Kortex die negativen und kognitiven Symptome auslöst (Abi-Dargham, 2004). Neben Dopamin spielen aber auch andere Transmittersysteme wie Glutamat und Serotonin eine Rolle (Tamminga und Holcomb, 2005).

Formalgenetische Studien wie Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien unterstreichen eine familiäre Häufung der Schizophrenie (Kety et al., 1994; Kendler et al., 1994; Tienari et al., 2003; Schmitt et al., 2020). Einige Gene können mittlerweile mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden, doch für die Erklärung der Krankheit spielen Interaktionen zwischen Genen und Umwelt weiterhin eine große Rolle (Schmitt et al., 2014).

Diese Gen-Umwelt-Interaktion finden sich auch ähnlich im Vulnerabilitätskonzept, das Zubin und Spring (1977) vorschlagen, wieder. Demnach sollen exogene und/oder endogene Einflüsse prä- oder perinatal zu hirnstrukturellen und hirnfunktionellen

Veränderungen führen. Die dadurch hervorgerufene erhöhte Vulnerabilität soll zu einer Prädisposition für den Ausbruch der Erkrankung führen (Stamm und Bühler, 2001; Falkai et al., 2017; Schmitt et al., 2020). Zu den Vulnerabilitätsfaktoren zählen unter anderem genetische Veränderungen und prä- und perinatale Schäden, beispielsweise im Rahmen von Virusinfektionen während der Schwangerschaft, biologische Risiken wie eine positive Familienanamnese und der Missbrauch von Drogen. Neuere Forschungen konnten auch soziale Risikofaktoren als Vulnerabilitätsfaktoren identifizieren (Stilo und Murray, 2010; Rapoport et al., 2012; Schmitt et al., 2020).

Die Neuroentwicklungs- und die Dopaminhypothese, die beiden Haupttheorien zur Ätiopathogenese der Schizophrenie, wurden bisher relativ unabhängig behandelt (Stilo und Murray, 2010). Doch die epidemiologische Evidenz deutet darauf hin, dass Schizophrenie eine multifaktorielle Störung ist, bei der Gene untereinander und mit Umweltfaktoren interagieren, was zum Ausbruch der Störung führen kann (van Os und Marcelis, 1998). Die Dopamin-Dysregulation scheint dabei der letzte gemeinsame Weg zu sein, der der Erkrankung zugrunde liegt (Stilo und Murray, 2010).

1.3.2 Symptomatik

„Die schizophrenen Störungen sind im allgemeinen [sic] durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet.“ (Dilling et al., 2000), gemäß ICD-10 Klassifikation.

Die Leitsymptome der Schizophrenie nach ICD-10 sind:

1. Gedankenlautwerden, -eingung, -entzug, -ausbreitung
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn)
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss

7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt (Dilling et al., 2000).

Tamminga und Holcomb (2005) teilen die Symptome der Krankheit in drei Bereiche auf: Positiv- und Negativsymptome sowie kognitive Dysfunktionen (Übersicht siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über Symptome bei Schizophrenie

Positivsymptome	Negativsymptome	Kognitive Dysfunktion
Wahn	Antriebsmangel	Aufmerksamkeit
Halluzination	Sozialer Rückzug	Arbeitsgedächtnis
Gedankenstörung	Anhedonie	Exekutive Funktionen
Paranoia	Sprachverarmung	Verarbeitungsgeschwindigkeit
Störung des Ich-Erlebens	Abgeflachter Affekt	Langzeitgedächtnis
		Autobiographisches Gedächtnis

adaptiert nach Tamminga und Holcomb (2005), Laux und Dietmaier (2012), Falkai et al. (2017) sowie Correll und Schooler (2020)

Positive Symptome äußern sich in Denk- und Verhaltensweisen, die Gesunde nicht aufweisen. Negative Symptome dagegen sind Denk- und Verhaltensweisen, die Gesunde zeigen, schizophrene Patienten jedoch nicht oder nur in verminderter Weise. (Zubin, 1985). Der symptomatische Verlauf der Schizophrenie kann aber sehr vielfältig sein (Messias et al., 2007).

1.3.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Wie bereits beschrieben variiert die Inzidenz sowie das Alter des Krankheitsbeginns zwischen Männern und Frauen, aber mittlerweile gibt es viele Hinweise darauf, dass es sich hierbei nicht mehr um einen normalen Geschlechtsdimorphismus handelt (Mendrek und Mancini-Marie, 2016). Es wird postuliert, dass dieses Phänomen auf

Sexualhormone zurückzuführen ist (Häfner et al., 1993; Mendrek, 2007; Gogos et al., 2015). Sogar morphometrische Unterschiede der pathophysiologischen Veränderungen im Gehirn zwischen den Geschlechtern werden beobachtet (Bryant et al., 1999; Narr et al., 2001). Frauen neigen dazu, weniger beeinträchtigt durch die Krankheit zu sein. Männer sollen einen schwereren Krankheitsverlauf haben und sogar schlechter auf die antipsychotische Behandlung ansprechen (Abel et al., 2010; Gogos et al., 2015; Ceskova et al., 2015; Gogos et al., 2019). Jedoch scheint das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor zu sein, an einer Belastung durch medikamentöse Nebenwirkungen zu leiden (Iversen et al., 2018).

1.4 Psychopharmakotherapie

1.4.1 Antipsychotika

Für die Therapie schizophrener Erkrankungen sind Antipsychotika/ Neuroleptika aufgrund ihrer antipsychotischen Wirkung von zentraler Bedeutung. Diese Gruppe kann nach der neuroleptischen Potenz, der chemischen Struktur oder dem Rezeptorprofil eingeteilt werden oder sie werden – wie in der klinischen Praxis üblich – in Antipsychotika der 1. Generation (first generation antipsychotics (FGAs), typische/klassische Antipsychotika) und der 2. Generation (second generation antipsychotics (SGAs), atypische/neuere Antipsychotika) unterteilt (Laux und Dietmaier, 2012).

Aus der Wirkweise der SGAs resultieren weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und ein Therapieerfolg bei der Minussymptomatik (Lieberman, 1993; Laux und Dietmaier, 2012). Unter anderem deshalb werden SGAs von den Patienten besser akzeptiert, was eine erhöhte Compliance bedeutet, mit einer besseren Lebensqualität verbunden ist und möglicherweise den langfristigen Behandlungserfolg von schizophrenen Patienten positiv verändert. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass die Patienten weniger kognitiv beeinträchtigt sind (Meltzer, 1999; Möller, 2000). Zwar werden mit den SGAs die Bewegungsstörungen reduziert, jedoch stehen hier nun andere Nebenwirkungen wie beispielsweise die Gewichtszunahme, metabolische Störungen oder unerwünschte sexuelle Effekte im Fokus der Betrachtung (Nasrallah, 2008; Laux und Dietmaier, 2012). Es ist zu berücksichtigen, dass die SGAs keine homogene Gruppe darstellen, sondern eine Gruppe einzelner Arzneimittel mit jeweils eigenen

Vor- und Nachteilen (Möller, 2000). Sie weisen Unterschiede in ihrem Wirkmechanismus, Wirkprofil sowie auch bei den Nebenwirkungen auf (Maucher, 2020).

Geddes et al. (2000) konnten keine Beweise für die bessere Wirksamkeit oder Verträglichkeit von SGAs finden. In der Regel sollen bei der Erstbehandlung einer Schizophrenie-Episode FGAs eingesetzt werden, es sei denn, der Patient hat zuvor nicht auf diese Medikamente angesprochen oder leidet unter unakzeptablen extrapyramidalen Nebenwirkungen, so Geddes et al. (2000) weiter. Der Goldstandard bei Therapieresistenz ist Clozapin (Moore et al., 2007; Correll, 2020). Mittlerweile gibt es aber starke Hinweise dafür, dass SGAs im Vergleich zu FGAs eine ähnliche oder sogar bessere Wirksamkeit bei der Verhinderung eines Rückfalls und bei der Unterdrückung oder sogar Verbesserung der Symptome haben (Falkai et al., 2006). Deswegen ist es gerechtfertigt, auch aufgrund des geringeren Risikos an extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen zu leiden, SGAs bevorzugt einzusetzen (Hasan et al., 2013).

Laut Daten der Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) Studie stieg bei stationären schizophrenen Patienten der Einsatz von SGAs von 62,8% im Jahr 2000 auf 88,9% im Jahr 2015, wohingegen der Einsatz von FGAs von 46,6% auf 24,7% sank. Clozapin (21,3%) war das am häufigsten verwendete Antipsychotikum gefolgt von Olanzapin (20,7%), Risperidon (17,7%), Quetiapin (14,6%), Haloperidol (13,6%), Amisulprid (9,4%) und Aripiprazol (8,9%) (Toto et al., 2019).

1.4.2 Polypharmazie

Die Definition der Polypharmazie weist eine große Heterogenität in der Literatur auf. Üblich ist die numerische Definition. Am häufigsten wird von Polypharmazie ab fünf Arzneimitteln gesprochen. Es wird auch gerne in „minor“ (zwei bis drei Medikamente), „moderate“ (vier bis fünf Medikamente) und „major“ (ab fünf Medikamenten) Polypharmazie unterteilt (Masnoon et al., 2017).

1.4.2.1 Behandlungsstrategien

In der psychiatrischen Praxis sind Nonresponse auf initiale Therapien oder eine hohe Anzahl von Rezidiven häufig, weswegen auf andere Strategien wie die

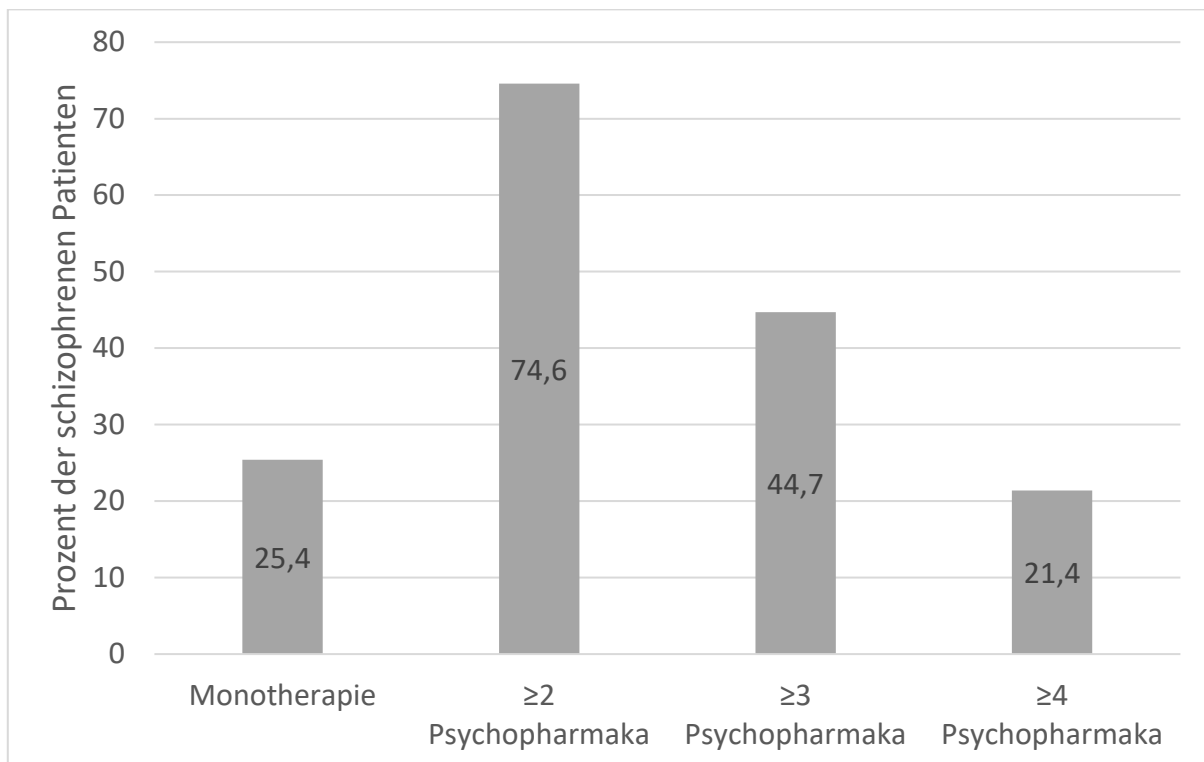
Kombinationstherapie (Kombination verschiedener Antipsychotika) oder die Augmentationstherapie (Kombination von Antipsychotika mit Mitteln einer anderen Arzneimittelklasse) zurückgegriffen wird. Deshalb nahm die Polypharmazie in den letzten Jahren zu (Mojtabai und Olfson, 2010; Laux und Dietmaier, 2012; Toto et al., 2019). Laut Sernyak und Rosenheck (2004) sind die häufigsten Gründe für eine zusätzliche Verschreibung weiterer Psychopharmaka die Verringerung der positiven Symptome (61%), der Negativsymptomatik (20%), die Verringerung der Gesamtmenge an Medikamenten (9%) und die Minderung der extrapyramidalen Symptome (5%). Weitere Gründe für eine antipsychotische Polytherapie sind unter anderem eine Kreuztitration, eine fehlgeschlagene Behandlung mit Clozapin, Behandlung komorbider Zustände, eine randomisierte kontrollierte Evidenz und eine Clozapin-Intoleranz (Correll et al., 2011; Kishimoto et al., 2013).

Nach wie vor soll aber laut der Leitlinien eine pharmakologische Therapie mit dem Ziel zur Reduktion psychotischer Symptome als Monotherapie angeboten werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine antipsychotische Monotherapie können Patienten mit prädominanten Negativsymptomen oder bei persistierenden depressiven Symptomen zusätzlich Antidepressiva verabreicht werden. Die Kombination aus zwei Antipsychotika kann unter Kontrolle der Nebenwirkungen und Interaktionen angeboten werden, wenn eine Monotherapie mit drei verschiedenen Antipsychotika unter Einschluss von Clozapin kein ausreichendes Ansprechen bewirkt hat (DGPPN, 2019).

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Patienten, die mehrere Psychopharmaka erhalten, tendenziell die Patienten sind, die schwerer krank sind bzw. einen schwereren Verlauf haben. Dies weist auf die Schwierigkeit hin, diese Patienten zu behandeln (Correll und Gallego, 2012; Malandain et al., 2018).

Als Gründe, warum Ärzte widerstrebend mehrere Psychopharmaka verschreiben, werden akute oder chronische Nebenwirkungen, fehlende Evidenz, das Mortalitätsrisiko, das Risiko der Nicht-Adhärenz und Schwierigkeiten bei der Bestimmung von Ursache und Wirkung genannt (Correll et al., 2011; Kishimoto et al., 2013). Laut Rittmannsberger (2008) werden aber in Europa 36,5% der ambulanten Patienten und 44,2% der stationären Patienten mit einer Kombinationstherapie behandelt.

Abbildung 1: Mono- oder Polytherapie mit Psychopharmaka im Jahr 2015 laut der AMSP-Studie (adaptiert nach Toto et al. (2019))



Laut Daten der AMSP-Studie stieg die Rate der stationären schizophrenen Patienten, die fünf oder mehr Medikamente erhielten, von 19% im Jahr 2000 auf 26,5% im Jahr 2015. In Abbildung 1 werden die Anteile der Patienten, die im Jahr 2015 mit Mono- oder Polypharmazie mit Psychopharmaka behandelt werden, dargestellt. Wie bei der Gesamtzahl der Medikamente zeigte sich auch hier ein Anstieg der Anzahl der Psychopharmaka pro Patienten (Toto et al., 2019).

Am häufigsten wurde mit 49% laut Daten der AMSP-Studie bei stationären schizophrenen Patienten die Kombinationstherapie mit zwei Antipsychotika beobachtet (nur ein Viertel erhielten eine Monotherapie). Haloperidol wurde am häufigsten mit einem anderen Antipsychotikum kombiniert. Die Komedikation mit Tranquilizern war die zweithäufigste Therapie. Auch Antidepressiva und Antikonvulsiva wurden oft verabreicht. Hypnotika waren ein vergleichsweise seltener Augmentationspartner (Toto et al., 2019).

In einer anderen Studie wird davon berichtet, dass 70% der ambulanten Patienten eine Augmentationstherapie und 42,5% mindestens zwei Antipsychotika erhielten. Die häufigste Wirkstoffklassenkombination war ein Antipsychotikum und ein Stimmungsstabilisator, gefolgt von der Kombination „Antipsychotikum mit Antidepressivum“ (Pickar et al., 2008).

Vor der Einführung der SGAs war eine Kombination der FGAs häufig. Nun werden eher SGAs untereinander oder SGAs mit FGAs kombiniert. Häufig wird Clozapin, Risperidon oder Olanzapin mit anderen SGAs oder FGAs verwendet (Chan und Sweeting, 2007; Messer et al., 2016). Außerdem wird der Augmentation mit Stimmungsstabilisierern (Lithium, Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin oder Topiramat), Antidepressiva oder Benzodiazepinen ein großer Stellenwert zugeschrieben (Messer et al., 2016). Benzodiazepine sollten aber in erster Linie für die kurzfristige Sedierung von akut erregten Patienten in Betracht gezogen werden, nicht jedoch für die Verstärkung von Antipsychotika bei der mittel- und langfristigen Pharmakotherapie von Schizophrenie (Dold et al., 2013; DGPPN, 2019).

Natürlich gibt es auch noch viele weitere Kombinationsmöglichkeiten, vor allem mit mehr als zwei Psychopharmaka. Hier ist die Datenlage aber sehr dünn, daher werden weitere Studien zu in der klinischen Praxis häufig verwendeten pharmakologischen Behandlungsstrategien dringend benötigt. Auch andere Add-on-Strategien sind möglich.

1.4.2.2 Wirksamkeit und Risiken

Während einige Kombinationen durch Studien gestützt werden, ist die Wirksamkeit anderer nicht bewiesen: Correll et al. (2009) weisen darauf hin, dass in bestimmten klinischen Situationen eine Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen sein kann. Es werden aber qualitativ höherwertige Studien gefordert, um feststellen zu können, ob Patienten von einer Kombinationstherapie wirklich profitieren können (Correll et al., 2017). Lin et al. (2013) konnten in ihrer Untersuchung bestätigen, dass eine antipsychotische Kombinationstherapie mit niedrig dosierten Antipsychotika bei der Behandlung von Schizophrenie genauso wirksam und sicher ist wie eine Monotherapie. Im Rahmen eines Reviews von Galling et al. (2017) wurde Monotherapie vs. Kombinationstherapie untersucht und eine Überlegenheit der Kombinationsstrategie bei der totalen Symptomreduktion gefunden. Jedoch ergab sich diese Überlegenheit hauptsächlich aus offenen Studien und nicht aus hochwertigen doppel-blind Studien. Die Daten zeigen, dass die Kombinationstherapie bei Schizophrenie keine eindeutigen, hochwertigen Beweise für die überlegene Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie liefern konnte, mit Ausnahme einer Reduktion der Negativsymptomatik durch

Aripiprazol-Kombinationen. Auch andere Analysen finden nur bescheidene bzw. kaum Vorteile bei der Kombinations- bzw. Augmentationsstrategie bei Patienten, die nicht vollständig auf Clozapin ansprachen (Taylor et al., 2012; Sommer et al., 2012). Die meisten Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie den Krankheitsverlauf verbessern kann, finden sich nur in Kurzzeitstudien (Ortiz-Orendain et al., 2017).

Diese widersprüchlichen Aussagen lassen erkennen, dass empirische Belege für die Wirksamkeit der Kombination von Antipsychotika und Augmentationstherapien noch zu begrenzt sind, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen (Freudenreich und Goff, 2002; Miyamoto et al., 2005). Dieser Trend, Kombinationen und Augmentations-therapie zu verschreiben, setzen Patienten einem erhöhten Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen mit ungewissem Nutzen für die klinischen Ergebnisse aus (Correll et al., 2007; Mojtabai und Olfson, 2010; Laux und Dietmaier, 2012). Denn es werden mehr Nebenwirkungen und Wechselwirkungen bei Patienten beobachtet, die mehrere Antipsychotika einnehmen, bei zunehmender Gesamtdosis sowie bei Behandlung mit Antipsychotika in Kombination mit anderen Psychopharmaka (Iversen et al., 2018; Kratz und Diefenbacher, 2019). Das steigende Risiko an Medikamenteninteraktionen veranlasste Weih et al. (2011) dazu, die Psychopharmakainteraktionen nach der Entlassung aus der stationären Behandlung zu untersuchen: Die meisten Kombinationen waren zwar unbedenklich, jedoch wiesen 3% ein erhöhtes Risiko und 1,3% ein Risiko für schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf. Joukamaa et al. (2006) benannten sogar einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Antipsychotika und der Mortalität.

Patienten haben zwar grundsätzlich eine gute Einstellung gegenüber den Medikamenten, unabhängig davon, ob sie eine Monotherapie oder eine Polytherapie erhalten, wichtig für die Compliance sind jedoch die Nebenwirkungen, die bei der Polytherapie etwas häufiger auftreten (Hashimoto et al., 2012).

Nebenwirkungen können sich aber bei einer Kombinationstherapie - beispielsweise bei Clozapin mit Amisulprid - auch reduzieren, da die Clozapindosis gegenüber der Monotherapie reduziert werden kann (Zink et al., 2004; Cook und Hoogenboom, 2004). Die zusätzliche Gabe von Aripiprazol bei chronisch schizophrenen Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, führt zu einer deutlichen Besserung der Symptome wie negativ-depressive Symptome, kognitive Beeinträchtigungen und Lebensqualität, ohne mehr bzw. sogar weniger Nebenwirkungen hervorzurufen (Rocha und Hara,

2006; Ziegenbein et al., 2006; Mitsonis et al., 2007; Masopust et al., 2008; Srisurapanont et al., 2015). Doch Barnes et al. (2017) fordern größere Studien, um die Nebenwirkungen besser bewerten zu können.

Ein aktueller Review empfiehlt, dass die Leitlinien der meisten Länder überarbeitet werden sollten, da sie oft eine Monotherapie bevorzugen und von einer Polytherapie abraten. Doch viele Patienten können von Polypharmazie profitieren (Lin, 2020). Die beste Lösung ist, die Verschreibung für jeden Patienten immer sehr individuell zu betrachten, das klinische Ansprechen und die Nebenwirkungen zu überwachen (Barnes und Paton, 2011).

1.5 Schizophrenie und Kognition

1.5.1 Störungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen

Schizophrenie ist durch eine breit gefächerte Beeinträchtigung der Kognition gekennzeichnet (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Fioravanti et al., 2012; Schaefer et al., 2013). In der Literatur wird von ungefähr 60% der Erkrankten gesprochen, die neuropsychologische Auffälligkeiten (mäßige oder starke Einschränkungen) aufweisen (Rund et al., 2006). Nur bei ca. 16% bis 45% liegen die Ergebnisse im Normbereich (Reichenberg et al., 2009). Außerdem zeigen viele unbehandelte schizophrene Patienten (58%) eine Beeinträchtigung in verkehrsrelevanten Leistungsfunktionen, so Segmiller et al. (2017). Goldberg et al. (1993) untersuchten psychiatrische Symptome und die Kognition schizophrener Patienten unter medikamentöser Behandlung. Trotz Verbesserungen der Symptome blieben Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Problemlösung im Wesentlichen unverändert. Daher lässt sich schlussfolgern, dass kognitive Defizite relativ unabhängig von Symptomen sind und wahrscheinlich zentrale und dauerhafte Merkmale der schizophrenen Störung sind. Tamminga und Holcomb (2005) sprechen von einer kognitiven Dysfunktion speziell in Aufmerksamkeit, im Arbeitsgedächtnis sowie in den exekutiven Funktionen. Einige Studien weisen auf zentrale Störungen der Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit hin (Nuechterlein und Dawson, 1984). Das Arbeitsgedächtnis und sein Beitrag zur Leistung bei strategischen Gedächtnistests bei Schizophrenie wurden von Stone et al. (1998) untersucht: Patienten und Kontrollpersonen absolvierten Tests, die das unmittelbare Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis,

das langfristig-strategische und nicht-strategische Gedächtnis forderten. Schizophreniepatienten schnitten bei allen Tests schlechter ab. Bildung, verbale Intelligenz und die unmittelbare Gedächtniskapazität waren bei den Patienten nicht für Defizite im Arbeitsgedächtnis verantwortlich. Eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses kann für das Profil einer beeinträchtigten kognitiven Leistung bei Schizophrenie von zentraler Bedeutung sein und steht im Einklang mit einer hypothetischen Funktionsstörung des Frontallappens, die mit dieser Krankheit verbunden ist. Eine zusätzliche medial-temporale Dysfunktion kann das Erkennungsgedächtnisdefizit erklären. Hinweise auf ein Defizit in der Aufmerksamkeit lieferte auch die Studie von Smith et al. (1998). In dieser Studie wurden die anhaltende, selektive, geteilte und wechselnde Aufmerksamkeit sowie die Reaktivierung des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie untersucht. Patienten mit Schizophrenie waren bei Aufgaben, die ein Umschalten der Aufmerksamkeit und eine Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses erforderten, signifikant beeinträchtigt, zeigten jedoch eine normale Leistung bei Aufgaben, bei denen die Aufmerksamkeit auf mehrere Stimulusmerkmale gerichtet war. Gleichsam zeigt ein Review von 204 Studien, dass Schizophrenie durch eine breit angelegte kognitive Beeinträchtigung mit unterschiedlichem Defizit in allen Fähigkeitsbereichen gekennzeichnet ist, die durch klinische Standardtests gemessen werden können (Heinrichs und Zakzanis, 1998). Speziell die kognitive Flexibilität ist bei Patienten mit Defizit beeinträchtigt und daher ein Kernmerkmal (Réthelyi et al., 2012). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die ausgeprägtesten neurokognitiven Defizite bei Patienten mit Schizophrenie also in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen liegen.

An dieser Stelle ist zugleich auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Kognition bei schizophrenen Patienten hinzuweisen (Li et al., 2019): Männer zeigen in einigen Bereichen eine schlechtere Kognition als Frauen (Zhang et al., 2015; Zhang et al., 2017).

1.5.2 Kognitive Störungen vor dem Ausbruch der Erkrankung und in Remissionsphasen

Personen mit Schizophrenie weisen Jahre vor dem Auftreten psychotischer Symptome mittlere IQ-Werte auf, die etwa die Hälfte einer Standardabweichung unter der von gesunden Vergleichspersonen liegen (Woodberry et al., 2008). Wie schon erwähnt ist

die Prodromalphase durch eine Störung in den persönlichen und sozialen Funktionen (wie Konzentrationsstörung, depressive Verstimmung, Schlafstörung, Angstzustand, Reizbarkeit, Misstrauen, Aggressivität, Unruhe, Stimmungsschwankung oder Energiemangel) gekennzeichnet (Gourzis et al., 2002). Angehörige nehmen dies meist als unspezifische Veränderung der Persönlichkeit wahr (Kasper et al., 2016). Eine Studie von Carrión et al. (2011) zeigte, dass bei Personen mit einem hohen Risiko für Schizophrenie kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen bereits vor dem Auftreten einer psychotischen Erkrankung nachweisbar sind. Gleichsam bestätigen dies Horan et al. (2012): Diese Beeinträchtigungen können als frühe Indikatoren dienen und sind somit Interventionsziele.

Die meisten Patienten weisen einen Einbruch der Kognition bei ihrem ersten Klinikaufenthalt auf, der sich schon früher anbahnt und dann über 10 Jahre hinweg relativ stabil bleibt (Hoff et al., 1999; Hoff et al., 2005; Albus et al., 2006). Die Residualphase ist oft von sozialer Zurückgezogenheit bzw. Affektarmut geprägt. Auch in dieser Phase der Erkrankung müssen Patienten oft stationär oder teilstationär behandelt werden, was eine Einschränkung im Lebensplan der Patienten bedeutet. Nur bei einem Viertel kommt es zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zur Genesung. Bei einem weiteren Viertel ist mit einem chronifizierten schweren Verlauf zu rechnen (Kasper et al., 2016). Segmiller et al. (2017) können eine Verschlechterung der psychomotorischen Funktionen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsbereiche - zumindest im frühen Verlauf der Erkrankung - nicht bestätigen.

1.5.3 Einfluss der kognitiven Störungen auf das funktionelle Outcome

Das Maß der Beeinträchtigung variiert bei psychischen Störungen sehr stark. Jedoch scheint insbesondere das Ausmaß der kognitiven Defizite ein Prädiktor für die Alltagsfunktionalität zu sein (Green et al., 2000; Green et al., 2004; Pereira et al., 2008). Es zeigen nur knapp ein Viertel der Patienten eine vollständige psychopathologische und 56% eine soziale Remission (Vollbeschäftigung). Nur 38,6% der Patienten befinden sich wieder auf ihrem vorherigen beruflichen Niveau, aber 87% leben dauerhaft zu Hause (Huber, 1997). Laut Nuechterlein et al. (2011) sind neurokognitive Faktoren gute Prädiktoren für die berufliche oder schulische Wiedereingliederung bei

schizophrenen Ersterkrankten. Allgemein haben aber Frauen die Aussicht auf ein besseres soziales Outcome als Männer (Vila-Rodriguez et al., 2011). Die gestörte Informationsverarbeitung scheint auch eine zentrale Bedeutung für das funktionelle Outcome zu haben (Dickinson et al., 2007; Ojeda et al., 2008; Ojeda et al., 2012).

Viele Autoren sind sich einig, dass der Ansatz der Behandlung von Schizophrenie vielseitig, nicht nur die Pharmakotherapie, deren Ziel vor allem die Reduktion der psychotischen Symptome ist, sein sollte. Es sollten zudem psychosoziale Interventionen in die Behandlung eingeschlossen werden, um die mit Schizophrenie verbundenen kognitiven Defizite, die auch einen wichtigen Faktor für ihre sozialen Probleme darstellen, zu verbessern (Vita und Barlati, 2018). Es gibt einige empirische Belege dafür, dass bestimmte kognitive Funktionen durch kognitive Trainingsprogramme verbessert werden können. Jedoch wird kritisch diskutiert, inwiefern ein Transfer der trainierten kognitiven Funktionen auf komplexe Alltagsleistungen stattfindet (Rund, 2002). Dennoch wird konstatiert, dass mehrere kognitive Rehabilitierungsprogramme bei Schizophrenie wirksam sein können (Sablier et al., 2009). Dies kann sich auf das funktionelle Outcome auswirken.

1.6 Antipsychotika und Kognition

Eine umfassende Metaanalyse von Keefe et al. (1999) zeigte eine allgemeine Verbesserung der kognitiven Funktion unter SGAs im Vergleich zu FGAs. Zudem werden die SGAs von den Patienten besser toleriert, was eine erhöhte Compliance bedeutet, mit einer besseren Lebensqualität verbunden ist und möglicherweise das Langzeitergebnis von schizophrenen Patienten verändert (Meltzer, 1999; Möller, 2000).

Dem Antipsychotikum Clozapin wird zugeschrieben, dass die psychomotorische Geschwindigkeit, die verbale Sprachkompetenz sowie das verbale Lernen und Gedächtnis durch die Behandlung verbessert werden können. Solche kognitiven Verbesserungen können Patienten mit Schizophrenie einen Vorteil bieten, indem sie die Möglichkeit einer besseren beruflichen Funktion geben und die Lebensqualität erhöhen (McGurk, 1999). Die Behandlung mit Clozapin verbessert mehrere Bereiche der kognitiven Funktion, insbesondere die Aufmerksamkeit und die verbale Flüssigkeit sowohl bei behandlungsresistenter Schizophrenie als auch bei nicht behandlungsresistenter Schizophrenie. Im Vergleich dazu führt eine Behandlung mit FGAs nur zu einer minimalen

Verbesserung der kognitiven Funktion. Die Wirkung von Clozapin auf einige Tests der Aufmerksamkeit und der verbalen Sprachkompetenz ist signifikant größer als die einer Behandlung mit FGAs bei nicht behandlungsresistenter Schizophrenie. Diese Daten legen nahe, dass die Behandlung mit Clozapin FGAs bei der Verbesserung der kognitiven Funktion bei Schizophrenie überlegen ist (Lee et al., 1994). Buchanan et al. (1994) konnten zeigen, dass eine langfristige Behandlung mit Clozapin positive Auswirkungen auf ein breites Spektrum kognitiver Funktionen hat.

Die Ergebnisse eines Reviews zu Risperidon liefern Anhaltspunkte dafür, dass der Wirkstoff - oral verabreicht - mit einer verbesserten Funktion in den kognitiven Bereichen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit/Wachsamkeit, verbales und visuelles Lernen und Gedächtnis sowie Argumentation und Problemlösung bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiver Störung verbunden ist. Lang wirkendes injizierbares Risperidon scheint eine Assoziation mit einer verbesserten Funktion in den Bereichen Aufmerksamkeit/Wachsamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis sowie Argumentation und Problemlösung sowie psychomotorische Funktion zu haben (Houthoofd et al., 2008). Gleichsam verbessert auch in der Studie von Kim et al. (2009) der Wechsel von oralen SGAs zu lang wirkendem injizierbarem Risperidon die kognitive Funktion, einschließlich Wachsamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, exekutive Funktion, anhaltende Aufmerksamkeit und visuomotorische Geschwindigkeit.

Lee et al. (2007) weisen darauf hin, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zwar eine schlechtere kognitive Leistung haben, bei arzneimittel-naiven Schizophrenen aber sowohl Haloperidol als auch Risperidon die klinischen Symptome verbessern, wobei Risperidon mehr Behandlungsvorteile als Haloperidol in Bezug auf die kognitive Leistung aufweist. Bestätigen können dies Kern et al. (1999) und Keefe et al. (2006b). Im Gegensatz dazu zeigt eine Studie von Rémillard et al. (2008) zwar auch, dass im Vergleich zu den Kontrollen Schizophrene, die mit Haloperidol oder Risperidon behandelt werden, ein deutlich beeinträchtigtes verbales Gedächtnis und eine deutlich verringerte Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen und Risperidon bei der Verringerung der psychiatrischen Symptome wirksamer ist als Haloperidol, aber eine Verbesserung der Schwere der Symptome in diesem Fall nicht mit einer Verbesserung der neurokognitiven Leistung verbunden ist, was heißt, dass die psychopathologische Besserung unter Risperidon unabhängig von der kognitiven Funktion ist.

Um die Wirkung von Haloperidol und Olanzapin auf die neurokognitiven Funktionen bei Schizophrenie abbilden zu können, wurden Gesunde sowie Schizophrene zunächst innerhalb von fünf Tagen, vier Mal mithilfe einer neurokognitiven Testbatterie getestet, um Lern- und Übungseffekte kontrollieren zu können. Daraufhin wurden die Patienten 56 Tage lang behandelt. Die Ergebnisse legen dar: Olanzapin und Haloperidol beeinflussen die Motorik, das verbale Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit, das verbale Arbeitsgedächtnis, die Reaktionszeit, das visuelle Kurzzeitgedächtnis und das visuelle Arbeitsgedächtnis nicht (Boulay et al., 2007). Da die Negativsymptomatik mit Defiziten in kognitiven Funktionen verbunden ist, untersuchten Lindenmayer et al. (2007) in einer zwölfwöchigen Studie die Auswirkungen von Olanzapin gegenüber Haloperidol auf persistierende, primäre negative Symptome und neurokognitive Funktionen bei stabilen schizophrenen Patienten mit Defizitsyndrom und gleichzeitigen geringen positiven, depressiven und extrapyramidalen Symptomen. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Olanzapin mit einer Verbesserung der primären negativen Symptome, einer Verbesserung der Gesamtsymptome und einer Verbesserung in einigen Bereichen der Neurokognition im Vergleich zur Behandlung mit Haloperidol verbunden ist. In die gleiche Richtung gehen Ergebnisse einer Untersuchung, bei der Patienten mit der ersten Episode einer Psychose 104 Wochen lang mit Olanzapin oder Haloperidol behandelt wurden: Beide Behandlungsgruppen weisen eine Verbesserung der Ergebnisse in einer neurokognitiven Testbatterie auf, wobei Patienten unter Olanzapin nach 12 und 24 Wochen eine größere Verbesserung zeigen (Keefe et al., 2006a).

Ziel einer anderen Untersuchung war es, die Wirksamkeit der SGAs bei der Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen bei Schizophrenie in der Frühphase zu testen. Hier zeigte sich ein signifikant größerer Nutzen der Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Haloperidol oder im Vergleich zu Risperidon. Es wurde kein Unterschied zwischen Risperidon und Haloperidol gefunden. Die mit Olanzapin verbundene Verbesserung war nach sechs Wochen offensichtlich und nach 30 sowie 54 Wochen Behandlung verstärkt (Purdon et al., 2000).

In einer Studie von Bilder et al. (2002) wurde die Behandlung behandlungsresistenter schizophrener Patienten mit Clozapin, Olanzapin, Risperidon oder Haloperidol untersucht. Es wurde festgestellt, dass sich die neurokognitiven Funktionen verbesserten, dabei die Behandlung mit Olanzapin und Risperidon aber überlegen war. In Conclusio können Patienten mit einer suboptimalen Reaktion auf vorherige medikamentöse

Behandlungen im Hinblick auf kognitive Fähigkeiten möglicherweise von der Behandlung mit SGAs profitieren.

Schizophreniesymptome, extrapyramidale Nebenwirkungen und die kognitive Leistung verbesserten sich bei der Untersuchung von Bender et al. (2006) nach einem Washout im Verlauf der medikamentösen Behandlung mit Olanzapin oder Clozapin. Eine verbesserte Exekutivfunktion war jedoch nicht mit der Verbesserung positiver Symptome und der Linderung extrapyramidaler Nebenwirkungen verbunden, was auf einen primären Behandlungseffekt der beiden Antipsychotika hinweist.

Die Wirkung von Kombinationen mit SGAs auf die kognitive Funktion ist noch ziemlich unbekannt, weswegen eine Studie die Wirkung von Risperidon oder Placebo auf die kognitive Funktion bei Patienten mit Schizophrenie vergleicht, die zuvor mit Clozapin-Monotherapie behandelt wurden. Es stellte sich heraus, dass eine zusätzliche Behandlung mit Risperidon über sechs Wochen bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Clozapin erhalten hatten, die kognitive Funktion nicht signifikant verbesserte (Akdede et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle festhalten, dass sich unter Behandlung mit Antipsychotika durchaus eine Verbesserung der kognitiven Defizite bei Schizophrenie zeigt. Jedoch gibt es Unterschiede in den verschiedenen Bereichen der Kognition. In einer neueren Metaanalyse wird Olanzapin als das Antipsychotikum, das Verbesserungen in den meisten kognitiven Bereichen mit sich bringt, dargestellt und Haloperidol als das mit der geringsten Verbesserung (Baldez et al., 2021). Trotz der Untersuchungen bleibt es aber schwierig, zwischen krankheitsbedingten Symptomen und Wirkungen bzw. Nebenwirkungen der Antipsychotika zu unterscheiden. Zu Kombinations- bzw. Augmentationsstrategien liegen zu wenige Daten vor, um eine Aussage treffen zu können.

1.7 Antipsychotika und Fahrsicherheit

Anhand einer Metaanalyse von Leucht et al. (2013) ergaben sich große Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von Antipsychotika, unter anderem bei den extrapyramidalen Nebenwirkungen wie auch bei der Sedierung. Beides spielt eine große Rolle bei der Fahrsicherheit. Tatsache ist, jede psychoaktive Substanz, die auf das

Zentralnervensystem wirkt, kann die Fahrfähigkeiten beeinträchtigen (Parekh, 2019). Vor allem in der Einstellungs-, Aufdosierungs- und Umstellungsphase kann dies der Fall sein, doch der Erkrankte kann unter einer Langzeitbehandlung aufgrund der Adaption an das Medikament durchaus fahrgeeignet sein (Brunnauer und Laux, 2015; Gräcman und Albrecht, 2018; Segmiller, 2019). Eine Langzeittherapie mit Psychopharmaka kann sich sogar positiv auf die verkehrsmedizinische Beurteilung auswirken (Afflerbach et al., 2004).

Eine Übersicht zur Literatur zu Antipsychotika und Fahrsicherheit gibt Tabelle 2, auf die sich die nächsten Kapitel (1.7.1 bis 1.7.3) beziehen. Es werden nur Untersuchungen aufgeführt, die bestimmte methodische Voraussetzungen erfüllten. Diese sind unter anderem Fahrverhaltensbeobachtung, Fahrsimulation oder Leistungstests, die eine valide Zuordnung zu verkehrsrelevanten Funktionsbereichen (wie Leistungstests nach Anlage 5 FeV) ermöglichen.

Tabelle 2: Literaturübersicht Antipsychotika und Fahrsicherheit

Autoren (Jahr)	Antipsychotika	Status	Alter (Jahre)	Dosis	Design	Tests	Effekte
Betts et al. (1972)	Haloperidol +Alkohol	gesund (n=20)	18-30	5x 0,5mg in 36h 0,5mg/kg	RDB	SORT	➤ akuter Effekt (D/N): nicht beeinträchtigt ➤ kein additiver Effekt mit Alkohol
Betts et al. (1972)	Trifluoperazin +Alkohol	gesund (n=20)	18-30	5x 2mg in 36h 0,5mg/kg	RDB	SORT	➤ akuter Effekt (D/N): beeinträchtigt ➤ kein additiver Effekt mit Alkohol
Betts et al. (1991)	Prochlorperazin	gesund (n=12)	20-31	3x 5mg tägl.	RDBC	SORT	➤ akuter Effekt (D): beeinträchtigt
Mattila et al. (1994)	Chlorpromazin	gesund (n=12)	19-32	50mg *	RDBC	DS	➤ akuter Effekt (D): nicht beeinträchtigt
Mattila et al. (1996)	Amisulprid +Alkohol	gesund (n=18)	23-32	50/200mg * 0,8g/kg	RDBC	DS	➤ akuter Effekt (D): nicht beeinträchtigt ➤ kein additiver Effekt mit Alkohol
Fulton et al. (2006)	Droperidol	gesund (n=20)	20-46	2,5mg (i.m.) *	RDBC	DS	➤ akuter Effekt (n. spez.): beeinträchtigt
Wylie et al. (1993)	Flupentixol (Depot) Fluphenazin (De- pot) (+Procyclidin Ko- medikation)	schizophren (n=22)	18-65	n. spez.	anderes	DS	➤ Langzeitbehandlung: signifikant schlechtere Leistung als gesunde Kon- trollgruppe ➤ kein Gruppenunterschied
Soyka et al. (2001)	Haloperidol Risperidon (8 Patienten mit Biperiden Komedika- tion)	schizophren (n=26)	23-41	nach individuellen therapeutischen Er- wägungen durch den Behandler	anderes	PL	➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): bessere Leistung unter Risperidon
Brunnauer et al. (2004)	FGA SGA Flupentixol Clozapin	schizophren/ schizoaffektiv (n=120)	18-59	nach individuellen therapeutischen Er- wägungen durch den Behandler	anderes	PL	➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 27% schwer beeinträchtigt ➤ bessere Leistung unter Clozapin und SGAs (v. a. in Aufmerksamkeit und Stresstoleranz)

Fortsetzung Tabelle 2 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 2

Autoren (Jahr)	Antipsychotika	Status	Alter (Jahre)	Dosis	Design	Tests	Effekte
Brunnauer et al. (2005)	Haloperidol Flupentixol Risperidon (4 Patienten mit Biperiden Komedikation)	schizophren (n=47)	21-60	nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler	anderes	PL DS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 23% (Risperidon) bis 38% (Haloperidol) schwer beeinträchtigt ➤ bessere Leistung unter Risperidon bei Reaktivität und Stresstoleranz ➤ Langzeitbehandlung: bessere Leistung unter Risperidon
Soyka et al. (2005)	Haloperidol Risperidon (11 Patienten mit Biperiden Komedikation)	schizophren, schizoauffektiv (n=40)	33,1/ 32,8 (MW)	nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler	anderes	PL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 60% (Haloperidol), 25% (Risperidon) sehr schlechte Leistung
Brunnauer et al. (2009)	Amisulprid Quetiapin Flupentixol Haloperidol	schizophren (n=80)	18-60	nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler	anderes	PL DS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 27,5% schwer beeinträchtigt ➤ bessere Leistungen unter SGAs (v. a. in Wachsamkeit und Konzentration) ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): bessere Leistung unter SGAs
Brunnauer und Laux (2012)	Sertindol Risperidon Quetiapin	schizophren (n=30)	21-52	nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler	anderes	PL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 27% schwer beeinträchtigt ➤ keine signifikanten Gruppenunterschiede

Fortsetzung Tabelle 2 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 2

Autoren (Jahr)	Antipsychotika	Status	Alter (Jahre)	Dosis	Design	Tests	Effekte
Polypharmazie							
Mattila et al. (1994)	Chlorpromazin + Suriclon oder Zopiclon	gesund (n=12)	19-32	50mg * 0,4mg * 7,5mg *	RDBC	DS	➤ akuter Effekt (D): beeinträchtigt nur in Kombination mit Suriclon oder Zopiclon
Hobi et al. (1981)	FGA + Komedikation	schizophren, manisch de- pressiv, borderline (n=30)	32,1 (MW)	n. spez.	anderes	DS	➤ subchronischer Effekt (n. spez.) und Langzeitbehandlung (n. spez.): schlechtere Leistung als gesunde Kontrollgruppe
Grübel-Mathyl (1987)	Kombinationen von FGAs	schizophren, schizoaffektiv (n=33)	20-44	nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler	anderes	PL	➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): signifikant schlechtere Leistung als gesunde Kontrollgruppe
Grabe et al. (1999)	Haloperidol Perazine Chlorprothixen Flupenthixol Clozapin Amisulprid + Komedikation	schizophren (n=28)	32,3 (MW)	nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler	anderes	PL	➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 57% schwer beeinträchtigt ➤ signifikant bessere Leistungen unter Polypharmazie mit Clozapin im Vergleich zu FGAs

Fortsetzung Tabelle 2 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 2

Autoren (Jahr)	Antipsychotika	Status	Alter (Jahre)	Dosis	Design	Tests	Effekte
Polypharmazie							
Kagerer et al. (2003)	Haloperidol SGA (Clozapin Amisulprid Risperidon Quetiapin Olanzapin Ziprasidon) + Komedikation	schizophren, schizoaffektiv (n=49)	19-49	nach individuellen therapeutischen Er- wägungen durch den Behandler	anderes	PL	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): 70% (Haloperidol), 38% (SGA) sehr schlechte Leistungen ➤ bessere Leistungen bei Jüngeren ➤ bessere Leistung unter SGAs v. a. bei Stresstoleranz
Fuermaier et al. (2019)	Antipsychotika + Komedikation	schizophren (n=31)	29,9 (MW)	nach individuellen therapeutischen Er- wägungen durch den Behandler	anderes	DS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Langzeitbehandlung (n. spez.): nicht beeinträchtigt im Fahrsimulator ➤ langsames Fahren als gesunde Kontrollgruppe
RDBC=randomisiert, doppelblind, crossover; RDB=randomisiert, doppelblind; anderes=Querschnitts- oder Open-Label-Studie; PL=psychomotorische Leistung; ORT=on-road Test; SORT=simulierter on-road Test; DS=Fahrsimulator; akuter Effekt=Tag 1-7; subchronischer Effekt=Tag 8-21; Langzeitbehandlung>21 Tage; D=tagsüber (Gabe des Medikaments am Testtag); N=nachts (Gabe des Medikaments in der Nacht vor dem Test); D/N=aufgeteilt in tagsüber und nachts; SGA=second generation antipsychotic; FGA=first generation antipsychotic; n. spez.=nicht spezifiziert; n=Anzahl; MW=Mittelwert; *=Einmaldosis, tägl.=täglich; i.m.=intramuskulär; v. a.=vor allem; g=Gramm; h=Stunde;							

1.7.1 Effekte von Antipsychotika auf die Fahrsicherheit bei Gesunden

Um die Effekte von Antipsychotika besser einordnen zu können, ist es unter anderem wichtig, zu erkennen, welche Effekte sie bei Gesunden hervorrufen, wenn sie nur einmalig verabreicht werden, oder wie sich die Leistung der Probanden verhält, wenn sie Antipsychotika über einen längeren Zeitraum einnehmen. Deshalb folgt in diesem Kapitel eine Zusammenfassung von Studien zu Akuteffekten bzw. Mehrfachgaben bei Gesunden (siehe hierzu auch Tabelle 2).

Es wurden dabei fünf Studien in der Literatur gefunden, bei der die Probanden zwischen 18 und 46 Jahre alt waren. Die Stichprobengröße lag zwischen 12 und 20 Personen. Nur an einer Studie nahmen ausschließlich Männer teil. Diese untersuchte auch als einzige Studie ein SGA. Bei den anderen Studien war das Verhältnis von Frauen und Männern ausgewogen. Den Probanden wurde Haloperidol, Trifluoperazin, Prochlorperazin, Chlorpromazin, Amisulprid oder Droperidol als Monotherapie verabreicht. Die Studien wurden hauptsächlich randomisiert, doppelblind sowie crossover durchgeführt. Als Studienmethode wurden entweder simulierte on-road Tests durchgeführt oder ein Fahrsimulator verwendet.

Bei den Probanden unter Haloperidol, Chlorpromazin und Amisulprid konnte keine akute Beeinträchtigung festgestellt werden, wohingegen Trifluoperazin, Prochlorperazin sowie Droperidol die akute Leistung der Probanden beeinträchtigten.

Bei Haloperidol, Trifluoperazin und Amisulprid wurde außerdem der additive Effekt von Alkohol untersucht, der nicht nachgewiesen werden konnte.

Wenn versucht wird, alle aufgezeigten Effekte zu berücksichtigen, so kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass es unterschiedlich starke Auswirkungen bzw. Beeinträchtigungen durch die verschiedenen Antipsychotika auf die Fahrsicherheit bei Gesunden gibt. Bei manchen wird auch keine Beeinträchtigung festgestellt. Um eine klare Aussage über die Beeinträchtigung von Antipsychotika auf Gesunde treffen zu können, finden sich dazu zu wenige Untersuchungen in der Literatur. Tatsache ist, dass Antipsychotika das Fahrverhalten von gesunden Probanden beeinflussen können. Daher besteht das Risiko, dass sie die Leistung auch in einer realen Fahrsituation bei Patienten, die die Medikamente aus therapeutischen Gründen einnehmen, zumindest in der Einstellungs- und Umstellungsphase, ähnlich beeinträchtigen.

1.7.2 Effekte von Antipsychotika auf die Fahrsicherheit bei Patienten

Noch wichtiger als die Untersuchungen bei gesunden Probanden ist es natürlich, die Effekte bei Schizophrenen, die die Medikamente zur Behandlung der Erkrankung verabreicht bekommen, zu beleuchten, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob Antipsychotika die Fahrsicherheit bei Patienten beeinträchtigen. Eine Übersicht der aktuellen Studienlage gibt Tabelle 2.

Hierzu konnten sieben Querschnitts- oder Open-Label-Studien in der Literatur gefunden werden, die sowohl FGAs als auch SGAs untersuchten. Darunter sind Flupentixol, Fluphenazin, Haloperidol, Risperidon, Clozapin, Amisulprid, Sertindol sowie Quetiapin, die nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler dosiert wurden. Die Stichprobengröße der Studien reichte von 22 bis zu 120 Probanden. Darunter waren Personen im Alter von 18 bis 65 Jahren. Größtenteils waren deutlich mehr Männer als Frauen in der Stichprobe vertreten. Hauptsächlich wurden die psychomotorischen Leistungen der Studienteilnehmer untersucht. Bei wenigen wurde ein Fahrsimulator zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit benutzt.

Zusammengefasst lässt sich an dieser Stelle festhalten, dass die psychomotorische Leistung bei chronisch schizophrenen Patienten beeinträchtigt ist. Doch wie viel dabei der Krankheit an sich, den Medikamenten oder den Nebenwirkungen zuzuschreiben ist, kann nicht eindeutig geklärt werden (Wylie et al., 1993). Sowohl Brunnauer et al. (2004) als auch Brunnauer et al. (2009) beschreiben eine Überlegenheit der SGAs oder Clozapin gegenüber FGAs hinsichtlich der psychomotorischen Leistung in Bezug auf fahrtechnische Fähigkeiten. Am ausgeprägtesten sind die Unterschiede in Bezug auf Aufmerksamkeit, Stresstoleranz, Wachsamkeit und Konzentration. Die Daten zeigen, dass sich die Behandlung mit Clozapin insgesamt positiv auf die Reaktivität und die Stresstoleranz auswirkt. Nicht außer Acht zu lassen ist ebenfalls, dass jüngere Patienten eine bessere Testleistung zeigen können als ältere. Außerdem scheint die Ausprägung der psychopathologischen Symptome eine Relation zur Leistung zu haben (Soyka et al., 2005). Zwischen SGAs (Risperidon, Quetiapin, Sertindol) kann kein Unterschied der Leistung nachgewiesen werden (Brunnauer und Laux, 2012).

Anhand der vorliegenden Untersuchungen können keine kausalen Rückschlüsse zu pharmakogenen oder morbogenen Faktoren gezogen werden.

1.7.3 Polypharmazeutische Effekte auf die Fahrsicherheit

Weitgehend unklar sind die Effekte der weit verbreiteten Augmentations- oder Kombinationsstrategien auf die Fahrsicherheit, da sich die Datenlage in Bezug darauf als unbefriedigend darstellt (Übersicht siehe Tabelle 2).

Eine randomisierte und doppelblinde Crossover-Studie zum Effekt von Polypharmazie auf die Fahrsicherheit wurde bei gesunden Probanden mit einem Fahrsimulator durchgeführt. Dabei wurden zwölf Probanden (6 Frauen und 6 Männer) im Alter von 19 bis 32 Jahren untersucht. Das Antipsychotikum Chlorpromazin beeinträchtigte die Fahrleistung alleine nicht, jedoch in Kombinationen mit Suriclon oder Zopiclon (Mattila et al., 1994). Aufgrund der dünnen Datenlage lassen sich keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen ableiten.

Des Weiteren konnten fünf Studien zu Polypharmazie bei schizophrenen Patienten gefunden werden. Diese wurden entweder als Querschnitts- oder Open-Label-Studie durchgeführt. Dazu wurde entweder die psychomotorische Leistungsfähigkeit oder die Leistung in einem Fahrsimulator untersucht. Die Stichprobengröße der Studien reichte von 28 bis zu 49 Probanden. Das Durchschnittsalter der Probanden lag meist bei ca. 30 Jahren. Bei drei Studien nahmen deutlich mehr Männer als Frauen teil. Medikationen waren FGAs mit Komedikation, Kombinationen von FGAs oder SGAs mit Komedikation, die nach individuellen therapeutischen Erwägungen durch den Behandler dosiert wurden.

Allgemein lässt sich festhalten, dass ein Großteil schizophrener Patienten unter einer Polytherapie in ihrer psychomotorischen Leistung beeinträchtigt sind. Bei der Untersuchung von Grabe et al. (1999) bestanden 11% der Patienten alle Tests ohne größere Beeinträchtigung. 32% der Patienten zeigten moderate Beeinträchtigungen, die eine individuelle Beurteilung ihrer Fahrfähigkeit erforderten. 57% waren stark beeinträchtigt, bei denen das Fahren nicht empfohlen werden konnte. Die Fahrfähigkeit der Patienten war in den Behandlungsgruppen gleichermaßen beeinträchtigt. Nur in einem Test, der eine hohe Konzentration auf visuelle sowie akustische Reize und eine besonders hohe Stresstoleranz erforderte, zeigte die Gruppe, die mit Clozapin und einer Komedikation behandelt wurde, eine signifikant bessere Leistung. Im Gegensatz dazu konnten Kagerer et al. (2003) aber einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellen: die Gruppe, die mit Haloperidol und einer Komedikation

behandelt wurde, zeigte eine stärkere Beeinträchtigung der Leistung als die Gruppe unter SGAs. Außerdem hatte das Alter und die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) einen Einfluss auf die Leistungsparameter.

Insgesamt scheint der Anteil der Patienten, die schwere Beeinträchtigungen aufweisen, unter psychopharmakologischer Polypharmazie höher zu sein als unter Monotherapie. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die psychomotorische Leistung durch eine Kombination von Medikamenten stärker beeinträchtigt werden kann. Dennoch hängt es von der genauen Kombination ab, also welche Medikamentengruppe genau mit welchem anderen Medikament kombiniert wird und ob die einzelnen Medikamente bereits in Monotherapie eine Beeinträchtigung hervorrufen. Außerdem, wie bereits in der Einleitung formuliert, werden Augmentations- und Kombinationstherapien oftmals bei mangelndem Ansprechen auf das Medikament verabreicht und es kann somit davon ausgegangen werden, dass möglicherweise die schwereren Krankheitsverläufe zu den stärkeren Beeinträchtigungen führen.

1.8 Fragestellungen und Arbeitshypothesen

Aus der vorangegangenen synoptischen Darstellung der Studienlage wird deutlich, dass systematische Studien zur Auswirkung polypharmazeutischer Behandlung auf die Fahrsicherheit nur vereinzelt existieren. Ziel dieser Arbeit ist es, die Daten der Fahrtauglichkeitssprechstunde der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München auszuwerten und dadurch neue Erkenntnisse zur Fahrsicherheit schizophrener Patienten unter pharmakologischer Behandlung in einem klinischen Routine-Setting zu gewinnen. Anhand der Auswertung soll vor allem den nachfolgenden Hauptfragestellungen systematisch nachgegangen werden:

- Weisen monotherapeutisch behandelte Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau auf als polypharmazeutisch Behandelte?
- Weisen Patienten mit einer geringeren Anzahl an verordneten Psychopharmaka in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau auf als Patienten mit einer größeren Anzahl an Psychopharmaka?

- Gibt es einen Unterschied zwischen den gängigen Kombinations- bzw. Augmentationstherapien bei schizophrenen Erkrankungen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter?
- Haben Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und Krankheitsdauer einen möglicherweise konfundierenden Einfluss auf die Fahrsicherheit schizophrener Patienten unter psychopharmakologischer Mono- bzw. Polypharmazie?

Durch die retrospektive Auswertung des Datenpools der Fahreignungssprechstunde der LMU München sollen neue Erkenntnisse über in der klinischen Routinebehandlung übliche Medikamentenverordnungen auf die Fahrsicherheit schizophrener Patienten gewonnen und folgende Hypothesen überprüft werden:

- Monotherapeutisch behandelte Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis weisen in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau auf als polypharmazeutisch Behandelte.
- Patienten mit einer geringeren Anzahl an verordneten Psychopharmaka weisen in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau auf als Patienten mit einer größeren Anzahl an Psychopharmaka.
- Es gibt einen Unterschied zwischen den gängigen Kombinations- bzw. Augmentationstherapien bei schizophrenen Erkrankungen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter: Tendenziell schneiden Patienten unter Behandlung mit SGAs in Kombinationen mit anderen Psychopharmaka besser ab als unter FGAs in Kombinationen mit anderen Psychopharmaka.
- Faktoren wie ein hohes Alter, das männliche Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und eine lange Krankheitsdauer haben einen negativen Effekt auf die Fahrsicherheit schizophrener Patienten unter psychopharmakologischer Mono- bzw. Polypharmazie.

2 Methoden und Material

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Untersuchung der Auswirkungen psychopharmakologischer Polypharmazie, auch im Vergleich zur Monotherapie, auf die Fahrsicherheit schizophrener Patienten, welche mit Hilfe des computergestützten WIENER Testsystem (WTS) bestimmt wurde. Diese Tests wurden im Rahmen einer Fahrtauglichkeitssprechstunde durchgeführt, die zu verschiedenen Zeitpunkten stattfand und zu der die Patienten freiwillig erschienen, meist auf Anraten ihres behandelnden Arztes. Die Studie wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchgeführt. Alle Patienten, die von Januar 2013 bis März 2018 im Rahmen der Sprechstunde untersucht sowie beraten wurden und die Diagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis hatten, wurden inkludiert. Darunter befanden sich Patienten sowohl aus der ambulanten als auch der stationären Behandlung.

Vor der Untersuchung wurde eine ausführliche verkehrsspezifische Anamnese durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Untersuchung umfassend über den Ablauf, Nutzen sowie die Risiken der Testteilnahme und im Nachhinein über die Ergebnisse in den fahrrelevanten Leistungsparametern aufgeklärt. Neben der Beratung bzw. dem Ausschluss eventuell bestehender eignungsausschließender Leistungsdefizite lag ein klarer Nutzen für die Teilnehmer darin, dass sie mit der Fahreignungsuntersuchung einen Nachweis erhielten, dass sie der gesetzlich vorgeschriebenen Vorsorgepflicht (§ 2 FeV) nachgekommen sind (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019c). Auf Seiten der Behandelnden wurde mit dem Untersuchungsangebot zudem der ebenfalls gesetzlich vorgeschriebenen Aufklärungspflicht nachgekommen. Eine wesentliche Pflicht des Behandelnden ist es, den Patienten über Einschränkungen der Fahreignung aufzuklären, ggf. auf mögliche Gefahren hinzuweisen und rechtliche Rahmenbedingungen zu Krankheit und Kraftverkehr zu erörtern. Diese Aufklärungspflicht leitet sich aus § 8 MBO-Ä ab sowie aus der Pflicht zur Sicherungsaufklärung nach § 630e BGB (Bundesärztekammer, 2018; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020a). Dabei ist der Patient auch auf seine eigenverantwortliche Vorsorgepflicht hinzuweisen (§ 2 FeV), dass er nicht aufgrund psychischer oder physischer Erkrankungen beeinträchtigt ist, sich sicher im

Straßenverkehr zu bewegen (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2019c).

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie sich zu jedem Zeitpunkt, ohne Angabe von Gründen, gegen eine Testdurchführung entscheiden können.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnte ein Ethikantrag nach der Deklaration von Helsinki nicht im Vorfeld gestellt werden. Es wurde somit auch keine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten eingeholt. Da die Untersuchungsdaten sowie die aus der verkehrsspezifischen Anamnese übernommenen Daten bei der Eingabe in die Datenbank irreversibel anonymisiert wurden, so dass keine Rückschlüsse auf den individuellen Patienten gezogen werden können, wurde der Ethikantrag von der Ethikkommission der LMU München genehmigt.

Durch die retrospektive Auswertung des Datenpools der Fahreignungssprechstunde sollen neue Erkenntnisse über die Fahrsicherheit schizophrener Patienten unter in der klinischen Routinebehandlung üblichen Medikamentenverordnungen gewonnen werden.

2.2 Verkehrsspezifische Anamnese

Vor der Untersuchung wurde eine ausführliche verkehrsspezifische Anamnese durchgeführt. Diese wurde anhand der Angaben der überweisenden Fachkollegen sowie eines ausführlichen Gesprächs erhoben (siehe Anamnesebogen im Anhang 1). Unter anderem wurden soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Bildungsstand erfasst. Zu den klinischen Daten gehören unter anderem das Manifestationsalter, die Erkrankungsdauer, ggf. Tage seit Aufnahme in die Klinik, ggf. die Dauer der aktuellen Episode sowie CGI und Diagnose. Der CGI wurde während der Anamnese ermittelt, sofern der überweisende Fachkollege diesen nicht übermittelt hat (siehe auch Kapitel 2.4.2). Die psychiatrische Diagnostik erfolgte aber nicht im Rahmen der Sprechstunde. Die Diagnosen wurden anhand der Angaben der jeweils handelnden Fachkollegen übernommen. Zu den fahranamnestischen Daten zählen u. a. der Führerscheinbesitz, die Fahrerfahrung des Patienten, die im letzten Jahr gefahrenen Kilometer, Unfälle sowie die Bedeutung des Autofahrens für den Patienten.

2.3 Leistungsuntersuchung gemäß Anlage 5 FeV - Beschreibung des WIENER-Testsystems (WTS)

Die Auswahl des Testsystems und der Testverfahren zur Untersuchung der verkehrsspezifischen Leistungsfähigkeit erfolgte nach den Vorgaben der Bundesanstalt für Straßenwesen. Zur Untersuchung der unterschiedlichen Leistungsbereiche wie visuelle Orientierungsleistung, Reaktionsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Belastbarkeit, die wesentlich für die Einschätzung der Fahreignung sind, wurde hier das computergestützte WTS verwendet, welches zusammen mit dem österreichischen Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie entwickelt wurde und von akkreditierten Gutachterstellen (u. a. TÜV) zur Beurteilung der Fahrsicherheit zum Einsatz kommt.

Die Testleistungen der Probanden werden bei diesem System mit Normdaten verglichen, die aus einer repräsentativen Normstichprobe der autofahrenden Gesellschaft stammen (Schuhfried, 2011; Neuwirth und Benesch, 2011; Wagner und Karner, 2011; Prieler, 2012). Entsprechend der in der FeV bzw. den Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung festgelegten Beurteilungskriterien muss mindestens ein Prozentrang von 16 von Inhabern der Fahrerlaubnisklasse der Gruppe 1 (u. a. PKW), bezogen auf altersunabhängige Normen, in oben genannten Funktionsbereichen erreicht werden (Gräcmann und Albrecht, 2018).

Da das Verfahren computergestützt durchgeführt wird, werden alle Testpersonen vom Testleiter unabhängig in gleicher Weise über die Anforderung instruiert. Ebenso ist die Testvorgabe für jeden gleich. Somit ist Objektivität gegeben. Die Daten sowie die Reaktionen der Testperson werden automatisch registriert, die Variablen berechnet und mit den Normwerten verglichen - ohne Mitwirken von Auswertern. Somit können Rechenfehler ausgeschlossen werden. Die Interpretationsobjektivität ist zwar von der Sorgfalt abhängig, mit der auf die Hinweise zur Interpretation achtgegeben wird, da es sich aber um einen normierten Leistungstest handelt, ist sie trotzdem gegeben. Zahlreiche Studien im Bereich der Verkehrspsychologie bestätigen die Validität der Verfahren (Schuhfried, 2011; Neuwirth und Benesch, 2011; Wagner und Karner, 2011; Prieler, 2012).

Die Testbatterie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, umfasst die untenstehenden Bereiche. Dadurch werden die Anforderungen hinsichtlich Orientierungsleistung,

Konzentrationsleistung, Aufmerksamkeitsleistung, Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit, die durch Anlage 5 FeV vorgegeben sind, abgedeckt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020d).

2.3.1 Determinationstest (DT)

Der DT (hier in Verwendung: Testversion S1) erfasst reaktive Belastbarkeit, Aufmerksamkeit sowie Reaktionsgeschwindigkeit durch die Darbietung von Farb- und Tonstimuli, auf die der Proband durch Betätigung der korrespondierenden Tasten und Pedale möglichst schnell reagieren muss. Die Reizdarbietung erfolgt in der Testversion S1 im adaptiven Modus, der sich an das Leistungsniveau anpasst (Neuwirth und Benesch, 2011).

Zu den kognitiven Teilleistungen gehören das Differenzieren von Farben und Tönen, das Festhalten der relevanten Merkmale von Reizkonfigurationen und Bedienelementen sowie das Auswählen der passenden Reaktion nach den vereinbarten Zuordnungsregeln. An motorischen Aufgaben werden das Bedienen von Tasten sowie Fußpedalen gefordert (Neuwirth und Benesch, 2011).

Nach einer Einweisungs- sowie Übungsphase, folgt die eigentlichen Testphase, die etwa vier Minuten dauert. Durch den adaptiven Modus grenzt der Proband immer an seiner Leistungsfähigkeit, wodurch eine Erfassung der „reaktiven Belastbarkeit“ ermöglicht wird. Wegen der Besonderheit dieses Modus eignet er sich vor allem zur Erfassung der Belastbarkeit des Aufmerksamkeits- und Reaktionsvermögens (Neuwirth und Benesch, 2011).

Als Hauptvariable werden die *richtigen* Antworten entsprechend der Anzahl der insgesamt reizadäquaten (zeitgerechten plus verspäteten) Reaktionen gemessen. Ein hoher Prozentrang heißt, dass der Proband sehr gut in der Lage ist, bei einfachen Aufgaben rasch und richtig zu reagieren. Die Belastbarkeit des Reaktionsvermögens (reaktive Belastbarkeit) ist dann als gut anzusehen. Als NebenvARIABLE werden *falsche* und *ausgelassene* Reizantworten gemessen. Falsche Antworten zeigen die Tendenz zu Verwechslungen an und stehen damit in enger Beziehung zur Aufmerksamkeitsfunktion. Die ausgelassenen Reize beschreiben, ob Reaktionen unter Zeitdruck abgebrochen werden. Probanden mit einem hohen Prozentrang bei den NebenvARIABLEN

sind sehr gut in der Lage, sich unter Stress für einen längeren Zeitraum auf leichte Aufgaben zu konzentrieren (Neuwirth und Benesch, 2011).

Für die Auswertung der Daten dieser Untersuchung sind die Hauptvariable richtige Antworten (DT-Richtige) und die NebenvARIABLE ausgelassene Antworten (DT-Nicht) die relevanten Variablen.

2.3.2 Reaktionstest (RT)

Mit dem RT (hier in Verwendung: Testversion S3) ist die Messung der Reaktionszeit unter leichten Mehrfachwahl-Reaktionsbedingungen möglich. Unter Reaktionszeit ist die Zeit zwischen einem Stimulus und einer beobachtbaren Reaktion zu verstehen. Bei diesem Test ist das die Zeit zwischen einem Lichtreiz, einem Ton bzw. einer Kombination davon und dem Loslassen bzw. Betätigen einer Taste. Mit seiner Reaktion bestätigt der Proband also nur, wenn eine bestimmte Konstellation präsentiert wurde. Diese bekommt er zuvor mitgeteilt (Prieler, 2012).

Auch der RT besteht aus einer Instruktion, einer Übungs- sowie der Testphase, die sechs Minuten dauert (Prieler, 2012).

Als Hauptvariablen werden die *mittlere Reaktionszeit* (Zeit zwischen der Darbietung des Signals und dem Loslassen der Ruhetaste) und die *mittlere motorische Zeit* (Zeitspanne zwischen dem Loslassen und dem Betätigen der Drucktaste) gemessen. Ein hoher Prozentrang bei der mittleren Reaktionszeit bedeutet, dass der Proband gut in der Lage ist, rasch auf relevante Reize zu reagieren. Die mittlere motorische Zeit offenbart die Bewegungsgeschwindigkeit des Probanden. Ein hoher Prozentrang heißt also, dass der Proband in Reaktionssituationen Handlungsabläufe angemessen schnell realisieren kann (Prieler, 2012).

Die kritische Variable bei diesem Test stellt die mittlere Reaktionszeit (in msec) dar.

2.3.3 Cognitrone (COG)

Die Konzentrationsfähigkeit wird mit dem COG (hier in Verwendung: Testversion S11) gemessen. Der Test erfasst die Konzentrationsfähigkeit, indem die Probanden unter

Zeitdruck eine Figur mit vier Referenzfiguren hinsichtlich Kongruenz und Inkongruenz vergleichen müssen (Wagner und Karner, 2011).

Nach der Instruktion und der Übungsphase startet der Test mit freier Bearbeitungszeit, was heißt, dass der Proband selbst das Tempo des Tests bestimmen kann. Er muss aber trotzdem möglichst schnell und genau arbeiten. Die Komplexität der gestellten Aufgaben ist unterschiedlich und fordert deshalb eine Anpassung des Arbeitstempos des Probanden bei jedem Vorlagenwechsel. Qualitative Aspekte der Leistung wie die Genauigkeit und Sorgfalt stehen hier im Vordergrund (Wagner und Karner, 2011).

Die Hauptvariable ist die *mittlere Zeit der korrekten Zurückweisungen* (in sec), also die durchschnittliche Zeit, die der Proband braucht, um zu erkennen, dass das Item mit keiner der Referenzfiguren kongruent ist. Sie misst die selektive Aufmerksamkeit in Form der nötigen Energie, die zur Einhaltung eines bestimmten Genauigkeitsniveaus notwendig ist (Wagner und Karner, 2011).

2.3.4 Adaptiver tachistokopischer Verkehrsauffassungstest (ATAVT)

Der ATAVT (hier in Verwendung: Testversion S1) überprüft die Beobachtungsfähigkeit durch eine kurze Darbietung von Fotos, die Verkehrssituationen zeigen. Die Testperson muss die Bilder genau in Erinnerung behalten, da sie nach jedem Foto angeben muss, was darauf erkannt werden konnte. Dabei kann sie aus fünf Antworten auswählen (jede Antwort spiegelt eine verkehrsrelevante Objektklasse wider):

- Fußgänger, Kinder,
- Kraftwagen,
- Radfahrer, Motorrad, Moped
- Verkehrszeichen,
- Verkehrsampel (Schuhfried, 2011).

Auch der ATAVT besteht aus einer Instruktions-, Übungs- und der eigentlichen Testphase, die ungefähr zehn Minuten dauert. Die Darbietung der Bilder erfolgt adaptiv. Die Fotos werden nicht gleich lange gezeigt. Dadurch ist es möglich, die Schwierigkeit

so anzupassen, dass sie genau so gestaltet ist, um die maximale Information über die Leistungsfähigkeit der Testperson zu erhalten (Schuhfried, 2011).

Die Hauptvariable, die zur Bewertung der Leistungsfähigkeit in Bezug auf visuelle Beobachtung, Überblicksgewinnung, visuelle Orientierung und Auffassungsgeschwindigkeit dient, ist die Überblicksgewinnung. Dieser Parameter wird durch den Schwierigkeitsgrad der Aufgaben sowie der korrekten/falschen Antwort auf die dargebotenen Aufgaben berechnet (Schuhfried, 2011).

Der Personenparameter der Variable Überblicksgewinnung entspricht der Genauigkeit sowie der Geschwindigkeit der visuellen Beobachtungsfähigkeit, Überblicksgewinnung und der visuellen Orientierungsleistung. Dieser Parameter zeigt also die Wahrnehmungskapazität und das Wahrnehmungstempo an. Ein hoher Prozentrang deutet daher auf eine gute Fähigkeit zur schnellen und präzisen Situationserfassung hin (Schuhfried, 2011).

2.4 Psychopathologie

2.4.1 Klassifikation nach ICD-10

Dieser Arbeit liegt als diagnostisches Klassifikationssystem ICD-10 zugrunde. Im Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen werden die Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F20-F29) klassifiziert (Dilling et al., 2000).

Diagnosegruppen nach ICD-10 sind unter anderem:

- paranoide Schizophrenie (F20.0)
- hebephrene Schizophrenie (F20.1)
- katatone Schizophrenie (F20.2)
- undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)
- postschizophrene Depression (F20.4)
- Schizophrenes Residuum (F20.5)
- Schizophrenia simplex (F20.6) (Dilling et al., 2000).

Außerdem zu nennen sind die schizotype Störung (F21), die anhaltend wahnhafte Störung (F22), die akute vorübergehende psychotische Störung (F23), die induzierte wahnhafte Störung (F24) und die schizoaffective Störung (F25) (Dilling et al., 2000).

2.4.2 Screening der Symptomschwere - Clinical Global Impression (CGI)

Die CGI Skala dient der Bewertung des globalen Schweregrades einer psychischen Störung, der Einschätzung des Therapieverlaufs und der Beurteilung des Verhältnisses von erwünschten sowie unerwünschten Therapieeffekten. Mit kleinen Modifikationen wird sie auf speziellere Einsatzgebiete zugeschnitten (Spearing et al., 1997; Altshuler et al., 2002; Haro et al., 2003; Lindenmayer et al., 2003). Die CGI-Schizophrenie-Skala beispielsweise ist ein valides und zuverlässiges Instrument zur Bewertung des Schweregrads und des Ansprechens der Behandlung bei Schizophrenie. Aufgrund seiner Einfachheit, Kürze und klinischen Validität eignet sich die Skala für Beobachtungsstudien und die routinemäßige klinische Praxis (Haro et al., 2003).

Die Skala besteht aus drei Items: 1. Schweregrad der Krankheit, 2. Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung sowie 3. Wirksamkeitsindex, der sich in zwei Teile (therapeutische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen) aufteilt (Guy, 1976).

Item 1 und 2 werden in sieben Stufen eingeteilt, bei denen 1 „überhaupt nicht krank“ bzw. „Zustand sehr viel besser“ und 7 „extrem schwer krank“ bzw. „Zustand sehr viel schlechter“ entspricht. Item 3 wird jeweils in vier Stufen eingeteilt, bei denen 1 „umfassende Besserung“ bzw. „keine unerwünschten Therapieeffekte“ und 4 „Zustand unverändert oder verschlechtert“ bzw. „unerwünschte Wirkungen überwiegen therapeutische Wirksamkeit“ bedeutet. Bei fehlender Beurteilbarkeit wird immer eine 0 verwendet (Guy, 1976).

Der CGI wurde im Rahmen der Sprechstunde von einem Psychologen erfasst, sofern der überweisende Fachkollege diesen nicht übermittelt hat.

2.5 Stichprobe

Eingeschlossen in die Auswertung wurden die Untersuchungsdaten von Patienten mit Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis (ICD-10: F2), die sich im Rahmen der Fahreignungssprechstunde der Psychiatrischen Klinik der LMU München untersuchen und beraten ließen. Die einzuschließenden Personen mussten sich in einer psychopharmakologischen Behandlung befinden.

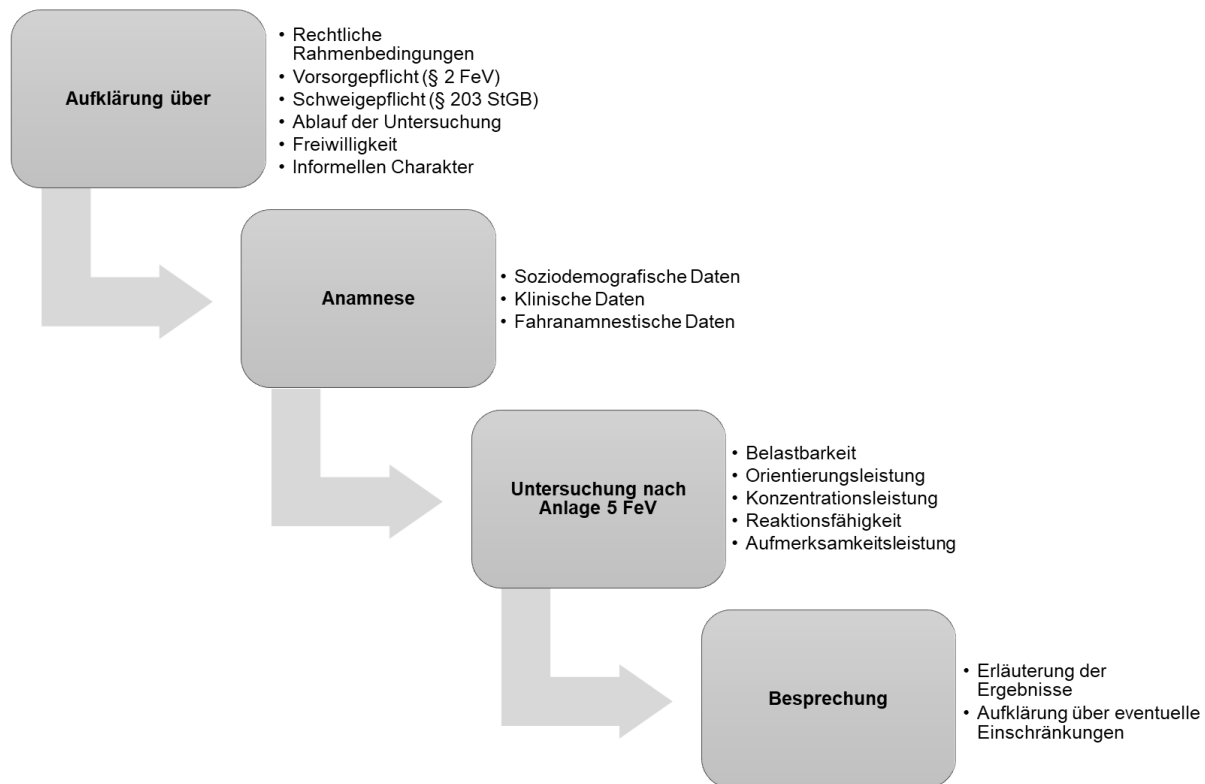
Ausschlusskriterien:

- Alter <18 Jahre
- Komorbid Intelligenzminderung (ICD-10: F70)
- Komorbid ICD-10 F10 (Verhaltens- und psychische Störungen durch psychotrope Substanzen)
- Neurologische Erkrankung (Ischämie, Schädelhirntrauma, entzündlicher Prozess im Zentralnervensystem (ZNS), Parkinson, Epilepsie)
- Gegenwärtig schwere internistische Erkrankung

2.6 Untersuchungsablauf

Der Untersuchungsablauf ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Untersuchungsablauf (eigene Darstellung)



Der Patient erschien in der Fahrtauglichkeitssprechstunde nach vorheriger Terminanfrage seines behandelnden Arztes. Vor Beginn der Untersuchung wurde der Patient auf den informellen Charakter und die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Untersuchung hingewiesen und auch darauf, dass er jederzeit ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abbrechen kann. Anhand der Angaben der Überweisungen sowie einer ausführlichen verkehrsspezifischen Anamnese wurden soziodemographische sowie klinische Daten erfasst (siehe Anamnesebogen im Anhang 1). Der Patient wurde umfassend über den Ablauf und rechtliche Rahmenbedingungen zu Krankheit und Kraftverkehr, Vorsorge- und Schweigepflicht aufgeklärt. Nach einer Instruktionsphase, fakultativ erweitert um eine Übungsphase, startete die Untersuchung der Bereiche Orientierung, Konzentration, Aufmerksamkeit, Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit nach Anlage 5 FeV. Nach dem Testdurchlauf wurden die Ergebnisse besprochen, die Patienten auf etwaige Leistungsdefizite hingewiesen und mögliche informelle Auflagen und Beschränkungen besprochen. Insgesamt dauerten Anamnese, Aufklärung, Test-

durchführung und Besprechung ca. 1,5 Stunden. Die Patienten wurden unter pharmakologischer Erhaltungstherapie untersucht.

2.7 Auswertung

2.7.1 Datenaufbereitung

Patienten, die die Fahrtauglichkeitssprechstunde mehrfach im genannten Zeitrahmen aufsuchten, wurden nur mit dem ersten Datensatz inkludiert, um Retesteffekte zu vermeiden. Rückwirkend war es nicht möglich, fehlende Angaben/Daten zu ergänzen. Einzelne fehlende Werte in den fahrrelevanten Leistungsparametern wurden mit dem zugehörigen Mittelwert der jeweiligen Analysegruppe substituiert.

2.7.2 Globalbeurteilung (IPP)

Im nächsten Schritt wurde der globale Index der psychomotorischen Leistung (IPP) entsprechend Vorläuferstudien zu diesem Themenbereich (Grabe et al., 1999; Brunbauer et al., 2006; Brunbauer et al., 2009) berechnet. Der IPP repräsentiert den Quotienten der Anzahl der kritischen Variablen, bei denen der Patient einen Prozentrang von 16 erreicht hat, geteilt durch die Anzahl der Gesamtvariablen (Grabe et al., 1999).

In Anlehnung an frühere Studien (Grabe et al., 1999; Brunbauer et al., 2009) wurden Patienten, die nicht alle Tests bestanden haben, nochmals unterteilt. Patienten wurden als „schwer beeinträchtigt“ eingestuft, wenn sie in mehr als 40% der kritischen Variablen nicht bestanden haben (entspricht hier einem IPP-Score von 0, 0,2 und 0,4). Die restlichen wurden als „moderat beeinträchtigt“ eingestuft (entspricht hier einem IPP-Score von 0,6 und 0,8). Somit kann der IPP auch als Maß für die globale Einschätzung der Fahrsicherheit verwendet werden.

In den Fällen IPP-Score 0,8 und 0,6 ist von einer bedingten Fahrsicherheit auszugehen, die unter Berücksichtigung von Fahrerfahrung, Einsicht in die Leistungsbeeinträchtigungen und dem jeweils spezifischen Anforderungsprofil keinen prinzipiellen Ausschlussgrund darstellt.

2.7.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit International Business Machines Corporation (IBM) Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 26 durchgeführt. Für die deskriptive Statistik wurden für die nominalen Variablen Häufigkeitsverteilungen erstellt und für ordinale und metrische Variablen Mittelwerte und die Standardabweichungen (SD) berechnet. Zur Analyse der demografischen, klinischen und verkehrsspezifischen Merkmale wurden die nichtparametrischen Tests χ^2 - und Mann-Whitney-U-Test verwendet, um Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen zu können (χ^2 -Test bei qualitativen Merkmalen und Mann-Whitney-U-Test bei quantitativen Merkmalen). Bei einem statistisch signifikanten Ergebnis wurde der Zusammenhang zwischen diesem Merkmal und den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen mittels Pearson-Korrelation quantifiziert. Wenn eine statistisch signifikante Korrelation gefunden wurde, wurde diese Variable als Kovariate in der später durchgeführten multivariaten Varianzanalyse (MANCOVA) geführt. MANCOVA wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob es bei der psychomotorischen Leistung Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab. Bei signifikanten Haupteffekten wurden die signifikanten Einzeleffekte mit univariaten F-Tests lokalisiert. Des Weiteren wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um Unterschiede im globalen Fahrsicherheits-Score (IPP) zwischen den Gruppen zu finden. Außerdem wurde eine binäre logistische Regression berechnet, damit der Einfluss von möglicherweise konfundierenden Faktoren auf die Fahrsicherheit dargestellt werden konnte. Die Voraussetzungen für die statistischen Berechnungen wurden jeweils im Vorfeld der Analyse überprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% festgesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Hauptanalyse nach Behandlungsgruppen

Die Einteilung der Behandlungsgruppen wurde nach in der pharmakologischen Behandlung gängigen Kombinations- bzw. Augmentationsstrategien vorgenommen:

- a) Monotherapie mit SGAs
- b) Kombinationstherapie mit SGAs
- c) Kombinationstherapie mit FGAs und SGAs
- d) Augmentationstherapie mit Stimmungsstabilisierer
- e) Augmentationstherapie mit Antidepressiva
- f) andere Kombinationen

Unter der Kategorie f) „andere Kombinationen“ wurden verschiedenste Kombinations- bzw. Augmentationstherapien zusammengefasst (z. B. Kombinationstherapie mit zusätzlicher Augmentation oder Augmentationstherapie mit verschiedenen Arzneimittelklassen). Folglich wird in der vorliegenden Arbeit bereits ab einer Einnahme von zwei Psychopharmaka von Polypharmazie gesprochen. Eine Monotherapie mit FGAs oder auch Augmentationstherapien mit einer anderen Arzneimittelklasse kamen in dieser Stichprobe nicht vor.

3.1.1 Soziodemografische Daten

Insgesamt 110 Patienten (72 Männer und 38 Frauen), die nach ICD-10 an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (F2) litten, wurden in die Studie inkludiert. Das mittlere Alter betrug 41,3 Jahre (Standardabweichung: 12,7 Jahre; Range von 19 bis 70 Jahre). Die Patienten erhielten alle eine psychopharmakologische Behandlung. Dosis und Wahl der Antipsychotika wurden durch den behandelnden Arzt nach individuellen therapeutischen Erwägungen für den Patienten ausgewählt.

Demographische, klinische und verkehrsspezifische Merkmale der Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei der Erkrankungsdauer festgestellt (siehe Tabelle 3). Unterschiede ergaben sich zwischen Monotherapie und Augmentation mit Stimmungsstabilisierer ($U=135,000$; $p=0,001$), Monotherapie und Augmentation mit Antidepressiva ($U=175,500$; $p=0,004$), Monotherapie und andere Kombinationen ($U=24,000$; $p=0,011$) sowie Kombination SGAs und Augmentation mit Stimmungsstabilisierer ($U=126,500$; $p=0,031$). Die Erkrankungsdauer ist in der Gruppe der Monotherapie bzw. in der Gruppe der Kombination der SGAs signifikant kürzer.

Um Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsdauer und den Leistungsparametern zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Diese zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Variable DT-Richtige sowie dem ATAVT, weshalb die Erkrankungsdauer dann bei der MANCOVA als Kovariate eingeschlossen wurde (RT: $r=0,164$; $p=0,093$; COG: $r=0,159$; $p=0,103$; DT-Richtige: $r=-0,222$; $p=0,022$; DT-Nicht: $r=-0,023$; $p=0,811$; ATAVT: $r=-0,222$; $p=0,022$).

Zudem wurden signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen bei der Dauer der aktuellen Episode festgestellt (siehe Tabelle 3). Unterschiede ergaben sich zwischen Monotherapie und Kombination FGAs mit SGAs ($U=8,000$; $p=0,010$) sowie Kombination SGAs und Kombination FGAs mit SGAs ($U=6,000$; $p=0,047$). In der Gruppe der Kombination von FGAs mit SGAs ist die Dauer der aktuellen Episode signifikant länger.

Um einen Zusammenhang zwischen der Dauer der aktuellen Episode und den Leistungsparametern zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Diese zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, weshalb die Erkrankungsdauer dann bei der MANCOVA nicht als Kovariate miteinbezogen wurde.

Über alle Gruppen hinweg wurde die Diagnose F20.0 am häufigsten mit 52,7% gestellt, gefolgt von F25.1 mit 23,6%. Alle anderen Subtypen wurden nur vereinzelt diagnostiziert.

In Tabelle 4 wird die Anzahl der verabreichten Psychopharmaka in den jeweiligen Therapiegruppen aufgelistet. In der Gruppe der Kombination mit SGAs wurden am wenigsten Pharmaka (ausgenommen der Monotherapie) verordnet. In der Gruppe „andere Kombinationen“ wurden die meisten Psychopharmaka verschrieben.

Tabelle 3: Soziodemographische, klinische und fahranamnestiche Daten der Behandlungsgruppen (n=110)

	Monotherapie (SGAs)	Kombination SGAs	Kombination FGAs mit SGAs	Augmenta- tion Stim- mungsstabi- sierer (n=20)	Augmenta- tion Antide- pressiva (n=20)	andere Kombination- en (n=5)	statistische Signifi- kanz (p<0,05)
	(n=35)	(n=23)	(n=7)	(n=20)	(n=20)	(n=5)	
Alter in Jahre							nicht signifikant
MW (SD)	39,7 (12,9)	39,0 (14,5)	45,3 (11,9)	41,1 (11,3)	43,4 (12,8)	49,6 (4,5)	
Geschlecht in %							nicht signifikant
männlich/ weiblich	57,1/ 42,9	60,9/ 39,1	71,4/ 28,6	80,0/ 20,0	70,0/ 30,0	60,0/ 40,0	
Familienstand in %							nicht signifikant
ledig	60,0	81,8	71,4	60,0	65,0	40,0	
verheiratet	31,4	4,5	14,3	20,0	25,0	40,0	
geschieden	8,6	13,6	0	20,0	10,0	20,0	
verwitwet	0	0	14,3	0	0	0	
Bildung in %							nicht signifikant
kein Abschluss	0	0	0	0	10,0	0	
Real-/Hauptschule o. Ausb.	8,6	4,5	0	10,0	15,0	0	
Real-/Hauptschule m. Ausb.	48,6	40,9	57,1	60,0	45,0	60,0	
Abitur/Matura	25,7	40,9	14,3	10,0	10,0	20,0	
Hochschulabschluss	17,1	13,6	28,6	20,0	20,0	20,0	
Manifestationsalter							nicht signifikant
MW (SD)	32,2 (13,4)	29,4 (12,7)	32,3 (16,0)	25,1 (8,1)	29,8 (12,1)	31,4 (11,8)	

Fortsetzung Tabelle 3 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 3

	Monotherapie (SGAs)	Kombination SGAs	Kombination FGAs mit SGAs	Augmenta- tion Stim- mungsstabilisierer (n=20)	Augmenta- tion Antide- pressiva (n=20)	andere Kombinationen (n=5)	statistische Signifi- kanz (p<0,05)
	(n=35)	(n=23)	(n=7)				
Erkrankungsdauer in Jahre							Monotherapie < Augm. Stimmungsstabilisierer
MW	6,8	10,0	13,0	15,3	13,6	18,2	
(SD)	(9,1)	(11,0)	(10,5)	(9,1)	(9,7)	(9,9)	Monotherapie < Augm. Antidepressiva
							Monotherapie < andere Kombinationen
							Kombination SGAs < Augm. Stimmungssta- bilisierer
Tage seit Aufnahme							nicht signifikant
MW	60,2	100,0	80,0	55,5	138,7	50,0	
(SD)	(35,3)	(49,0)	(0)	(48,8)	(139,7)	(0)	
Dauer d. aktuellen Episode in Tagen							Monotherapie < Kom- bination FGAs mit SGAs
MW	8,5	10,9	46,5	13,4	34,8	13,3	
(SD)	(8,2)	(11,2)	(41,7)	(18,8)	(71,2)	(12,9)	Kombination SGAs < Kombination FGAs mit SGAs
CGI							nicht signifikant
MW	4,1	4,0	4,0	4,4	3,7	4,0	
(SD)	(0,8)	(1,6)	(1,4)	(1,0)	(1,5)	(1,0)	

Fortsetzung Tabelle 3 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 3

	Monotherapie (SGAs)	Kombination SGAs	Kombination FGAs mit SGAs	Augmenta- tion Stim- mungsstabi- sierer (n=20)	Augmenta- tion Antide- pressiva (n=20)	andere Kombinationen (n=5)	statistische Signifi- kanz (p<0,05)
	(n=35)	(n=23)	(n=7)	(n=20)	(n=20)	(n=5)	
Diagnose* n (%)							nicht signifikant
F20.0	20 (57,1)	18 (78,3)	6 (85,7)	3 (15,0)	10 (50,0)	1 (20,0)	
F20.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	2 (10,0)	0 (0)	
F20.2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	
F20.5	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	1 (5,0)	0 (0)	
F20.9	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F22.0	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F23.0	1 (2,9)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F23.1	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F23.3	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F23.9	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
F25.0	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	3 (15,0)	0 (0)	0 (0)	
F25.1	7 (20,0)	3 (13,0)	0 (0)	8 (40,0)	4 (20,0)	4 (80,0)	
F25.2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)	
F25.8	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	3 (15,0)	1 (5,0)	0 (0)	
F25.9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	
Führerschein in %							nicht signifikant
aktuell im Besitz	91,4	90,9	85,7	76,5	100,0	100,0	
aktuell entzogen	8,6	9,1	14,3	23,5	0	0	
Fahrerfahrung in Jahre							nicht signifikant
MW	19,1	18,6	22,7	18,0	21,8	26,2	
(SD)	(11,7)	(13,8)	(9,2)	(13,1)	(13,4)	(6,3)	
gefahrte Kilometer im letzten Jahr							nicht signifikant
MW	7031,2	7045,5	12071,4	7510,5	10302,0	8600,0	
(SD)	(9158,8)	(8521,6)	(11092,1)	(9962,2)	(14940,9)	(7602,6)	

Fortsetzung Tabelle 3 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 3

	Monotherapie (SGAs)	Kombination SGAs	Kombination FGAs mit SGAs	Augmenta- tion Stim- mungsstabil- sierender (n=20)	Augmenta- tion Antide- pressiva (n=20)	andere Kombinatio- nen (n=5)	statistische Signifi- kanz (p<0,05)
Unfälle in %							nicht signifikant
ja	23,5	40,0	57,1	45,0	30,0	20,0	
nein	76,5	60,0	42,9	55,0	70,0	80,0	
Bedeutung des Kfz in % (Mehrfachnennungen mögl.)							nicht signifikant
Beruf	65,7	52,2	28,6	55,6	40,0	60,0	
Alltag	80,0	87,9	100,0	72,2	75,0	60,0	
Freizeit	48,6	43,5	57,1	66,7	45,0	60,0	
SGA=second generation antipsychotic; FGA=first generation antipsychotic; n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; o.=ohne; m.=mit; Ausb.=Ausbildung; CGI=clinical global impression; d.=der; u.=und; mögl.=möglich; *=nach ICD-10; p=Signifikanzniveau; Augm.=Augmentation;							

Tabelle 4: Anzahl der Psychopharmaka in den Behandlungsgruppen (n=110)

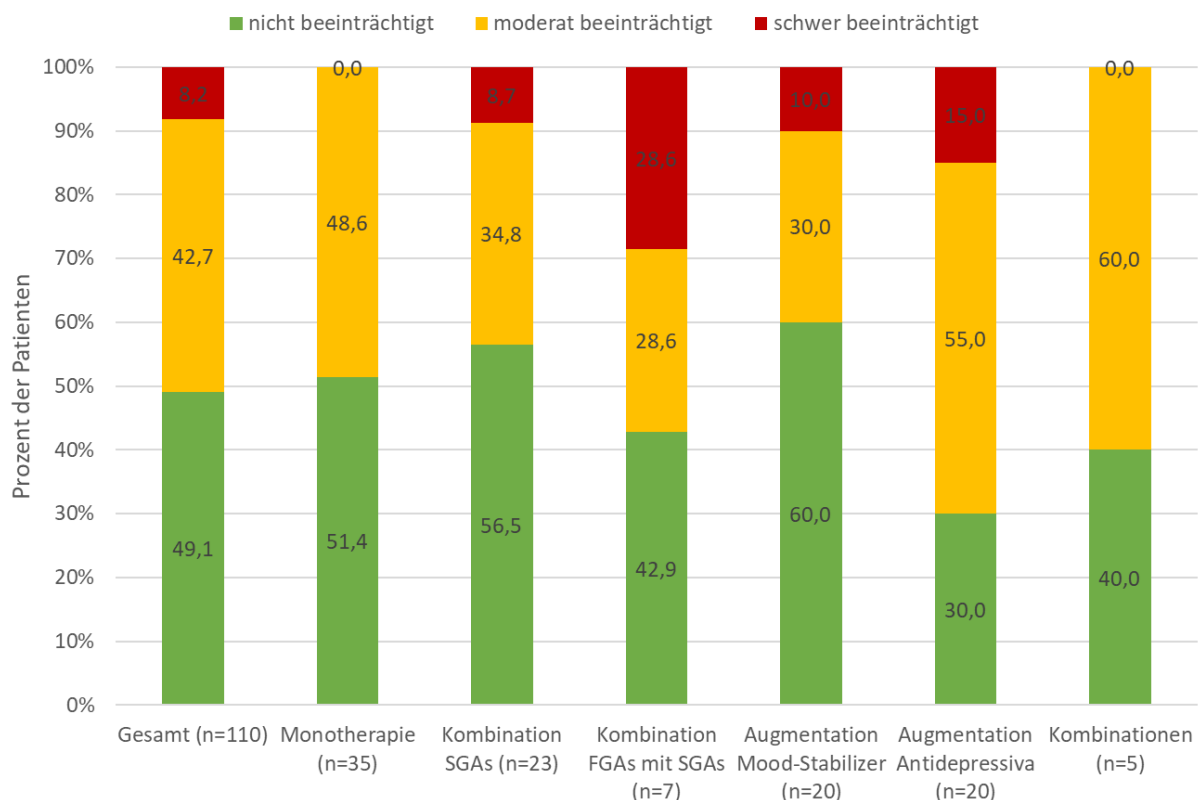
	Monotherapie (SGAs) (n=35)	Kombination SGAs (n=23)	Kombination FGAs mit SGAs (n=7)	Augmentation Stimmungsstabi- lisierer (n=20)	Augmentation Antidepressiva (n=20)	andere Kombi- nationen (n=5)
Anzahl Psychopharmaka						
n (%)						
1	35 (100,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	0 (0)	19 (82,6)	4 (57,1)	8 (40,0)	13 (65,0)	0 (0)
3	0 (0)	3 (13,0)	2 (28,6)	10 (50,0)	5 (25,0)	0 (0)
4	0 (0)	1 (4,3)	1 (14,3)	2 (10,0)	2 (10,0)	2 (40,0)
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (60,0)
MW (SD)	1,0 (0,0)	2,2 (0,5)	2,5 (0,8)	2,7 (0,7)	2,5 (0,7)	4,6 (0,5)
SGA=second generation antipsychotic; FGA=first generation antipsychotic; n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung;						

3.1.2 Globalbeurteilung (IPP)

In einem ersten Schritt wurde der IPP als globales Maß für die Fahrsicherheit berechnet. Abbildung 3 zeigt, wie viel Prozent der Patienten der jeweiligen Therapiegruppen alle Tests bestanden (grün), moderat beeinträchtigt (gelb) oder schwer beeinträchtigt (rot) waren. Die erste Säule fasst alle Gruppen zusammen. Insgesamt haben 49% keine Beeinträchtigung, 43% sind moderat beeinträchtigt und 8% sind schwer beeinträchtigt.

Mann-Whitney-U-Tests wurden berechnet um zu überprüfen, ob sich der IPP zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen der Monotherapie und der Augmentation mit Antidepressiva ($U = 232,00$; $p=0,026$). Somit war der IPP der Gruppe der „Augmentation mit Antidepressiva“ ($MW=0,7$; $SD=0,3$) signifikant niedriger als in der Gruppe „Monotherapie“ ($MW=0,9$; $SD=0,1$). Alle anderen paarweisen Vergleiche ergaben keine statistisch bedeutsamen Unterschiede.

Abbildung 3: IPP in den Behandlungsgruppen (eigene Darstellung)



Um den Einfluss möglicherweise konfundierender Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und Krankheitsdauer auf das globale Maß (IPP) unter Mono- bzw. Polypharmazie zu untersuchen, wurde eine binäre logistische Regression berechnet. Der IPP wurde hierfür in eine zweistufige Variable „Fahrsicherheit“ umcodiert, die als abhängige Variable verwendet wurde. Als fahrsicher galt nur ein IPP von 1, ein IPP unter 1 galt als fahrunsicher. Es wurde sich hier auf den IPP beschränkt und nicht explizit Bezug auf die in Anlage 5 FeV genannten Leistungsfunktionen genommen, da diese Einteilung anhand des Cut-off-Kriteriums relevant für die verkehrsmmedizinische Begutachtung ist.

Das binomial logistische Regressionsmodell war statistisch nicht signifikant, $\chi^2(4)=2,281$, $p=0,666$. Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 61,1%, mit einer Sensitivität von 67,9% und einer Spezifität von 53,8%. Von den vier Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, waren keine signifikant. Alter ($p=0,787$), Geschlecht ($p=0,860$), Schweregrad der Erkrankung ($p=0,418$) und Krankheitsdauer ($p=0,336$) hatten somit keinen prädiktiven Wert bezüglich der Fahrsicherheit. Alle Modellkoeffizienten und Odds können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Einfluss verschiedener Variablen auf den IPP

Variable	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	statistische Signifikanz ($p<0,05$)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	-0,007	0,027	0,073	0,787	0,993	0,941	1,047
Geschlecht	-0,101	0,574	0,031	0,860	0,904	0,293	2,785
CGI	0,209	0,259	0,655	0,418	1,233	0,743	2,046
Krankheitsdauer	-0,032	0,033	0,926	0,336	0,969	0,907	1,034
Konstante	-0,101	1,538	0,004	0,948	0,904		

CGI=clinical global impression; p=Signifikanzniveau;

3.1.3 Ergebnisse in den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen

Die Ergebnisse in den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen der jeweiligen Behandlungsgruppen werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse in den Leistungsbereichen aufgeteilt nach den einzelnen Behandlungsgruppen

	Monotherapie (SGA)	Kombina- tion SGAs	Kombina- tion FGAs mit SGAs	Augmenta- tion Stim- mungsstabili- sierer	Augmenta- tion Anti- depressiva	andere Kombinati- onen	Gruppenvergleiche*	Analyse	
	(n=35)	(n=23)	(n=7)	(n=20)	(n=20)	(n=5)		F _{df}	p
RT									
Rohwert MW ¹ (SD)	459,2 (89,4)	477,1 (79,4)	491,3 (146,1)	472,7 (78,9)	483,5 (78,1)	396,2 (80,7)	Kombi. SGAs vs. andere Kombinationen	F _{5,20} = 2,781	0,046
COG									
Rohwert MW ² (SD)	3,4 (3,0)	3,3 (0,8)	3,1 (0,9)	3,2 (0,7)	3,3 (1,1)	3,7 (0,7)	Monotherapie vs. Kombi. SGAs	F _{5,48} = 0,795	n. s.
DT-Richtige									
Rohwert MW ³ (SD)	216,8 (40,5)	211,6 (36,9)	182,9 (37,5)	203,6 (30,5)	186,7 (44,2)	198,0 (20,8)	Monotherapie vs. Kombi. FGAs mit SGAs	F _{5,33} = 0,978	n. s.
DT-Nicht									
Rohwert MW ³ (SD)	13,9 (7,9)	13,1 (6,5)	17,7 (8,9)	14,0 (8,12)	15,8 (8,4)	12,6 (10,6)	Monotherapie vs. Augm. Stimmungsstabilisierer	F _{5,45} = 0,608	n. s.
ATAVT									
Rohwert MW ⁴ (SD)	0,4 (0,9)	-0,1 (0,7)	-0,1 (0,4)	0,2 (0,8)	0,1 (1,1)	0,0 (0,7)	Monotherapie vs. Augm. Antidepressiva	F _{5,46} = 1,164	n. s.
							Monotherapie vs. andere Kombi.	F _{5,31} = 1,915	n. s.
							Kombi. SGAs vs. Kombi. FGAs mit SGAs	F _{5,22} = 1,217	n. s.
							Kombi. SGAs vs. Augm. Stimmungsstabilisierer	F _{5,34} = 0,877	n. s.

Fortsetzung Tabelle 6 auf der nächsten Seite

3.1.3 Ergebnisse in den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen

Fortsetzung Tabelle 6

	Gruppenvergleiche*	Analyse	
		F _{df}	p
	Kombi. SGAs vs. Augm. Antidepressiva	F _{5,35} =1,150	n. s.
	Kombi. SGAs mit FGAs vs. Augm. Stimmungsstabilisierer	F _{5,19} =0,382	n. s.
	Kombi SGAs mit FGAs vs. Augm. Antidepressiva	F _{5,20} =0,190	n. s.
	Kombi SGAs mit FGAs vs. andere Kombi.	F _{5,5} =1,502	n. s.
	Augm. Stimmungsstabilisierer vs. Augm. Antidepressiva	F _{5,32} =0,457	n. s.
	Augm. Stimmungsstabilisierer vs. andere Kombi.	F _{5,17} =2,093	n. s.
	Augm. Antidepressiva vs. andere Kombi.	F _{5,18} =2,404	n. s.

SGA=second generation antipsychotic; FGA=first generation antipsychotic; n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; RT=Reaktionstest; COG=Cognitrone; DT=Determinatiostest; ATAVT=adaptiver tachistokopischer Verkehrsauffassungstest; p=Signifikanzniveau; *=MANCOVA mit Erkrankungsdauer als Kovariate; Kombi.=Kombination; Augm.=Augmentation; n. s.= nicht signifikant;

¹mittlere Reaktionszeit in msec

²mittlere Zeit der korrekten Zurückweisungen in sec

³Summe

⁴Parameter der Überblicksgewinnung

Um Unterschiede zwischen den gängigen Kombinations- bzw. Augmentationstherapien bei schizophrenen Erkrankungen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter zu überprüfen, wurde eine MANCOVA durchgeführt. Da sich zuvor in der Korrelationsanalyse nach Pearson statistisch bedeutsame Unterschiede in der Erkrankungsdauer ergaben, wurde die multivariate Analyse mit der Kovariate Erkrankungsdauer durchgeführt. Die MANCOVA zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Kombination SGAs versus andere Kombinationen für die kombinierten abhängigen Variablen: $F_{5,20}=2,781$; $p=0,046$; partielles $\eta^2=0,410$. Um diesen Haupteffekt zu spezifizieren, wurden post-hoc univariate F-Tests berechnet. Es ergab sich ein signifikanter Einzeleffekt beim RT ($F_{1,24}=7,704$; $p=0,011$; partielles $\eta^2=0,243$). Die Patienten unter der Kombinationstherapie mit SGAs schnitten im RT signifikant schlechter ab als die Patienten unter anderen Kombinationen. Alle anderen paarweisen Vergleiche ergaben keine statistisch bedeutsamen Unterschiede.

3.2 Analyse nach Anzahl der Psychopharmaka

Auf Basis der vorliegenden Stichprobe wurde anhand der Anzahl der Psychopharmaka (PP), unter Berücksichtigung gängiger Definitionen von Polypharmazie sowie dem Bestreben eine möglichst vergleichbare Gruppenstärke zu erhalten, folgende Einteilung vorgenommen: Monotherapie ($n=35$), zwei Psychopharmaka ($n=44$) und \geq drei Psychopharmaka ($n=31$) (siehe Tabelle 7).

3.2.1 Soziodemographische Daten

Es wurden anhand dieser Gruppeneinteilung bzgl. der Erkrankungsdauer signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Monotherapie und zwei Psychopharmaka ($U=433,000$; $p=0,004$) sowie zwischen den Gruppen Monotherapie und \geq drei Psychopharmaka ($U=246,500$; $p=0,001$) festgestellt. Bei der Gruppe der Monotherapie zeigt sich eine signifikant kürzere Erkrankungsdauer. Des Weiteren zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in den soziodemographischen, klinischen oder fahranamnестischen Daten. Um einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und den Leistungsparametern zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse nach

Pearson durchgeführt (RT: $r=0,165$; $p=0,091$; COG: $r=0,166$; $p=0,089$; DT-Richtige: $r=-0,221$; $p=0,023$; DT-Nicht: $r=-0,024$; $p=0,806$; ATAVT: $r=-0,224$; $p=0,021$). Diese zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Variable DT-Richtige sowie dem ATAVT, weshalb die Erkrankungsdauer dann bei der MANCOVA als Kovariate berücksichtigt wurde.

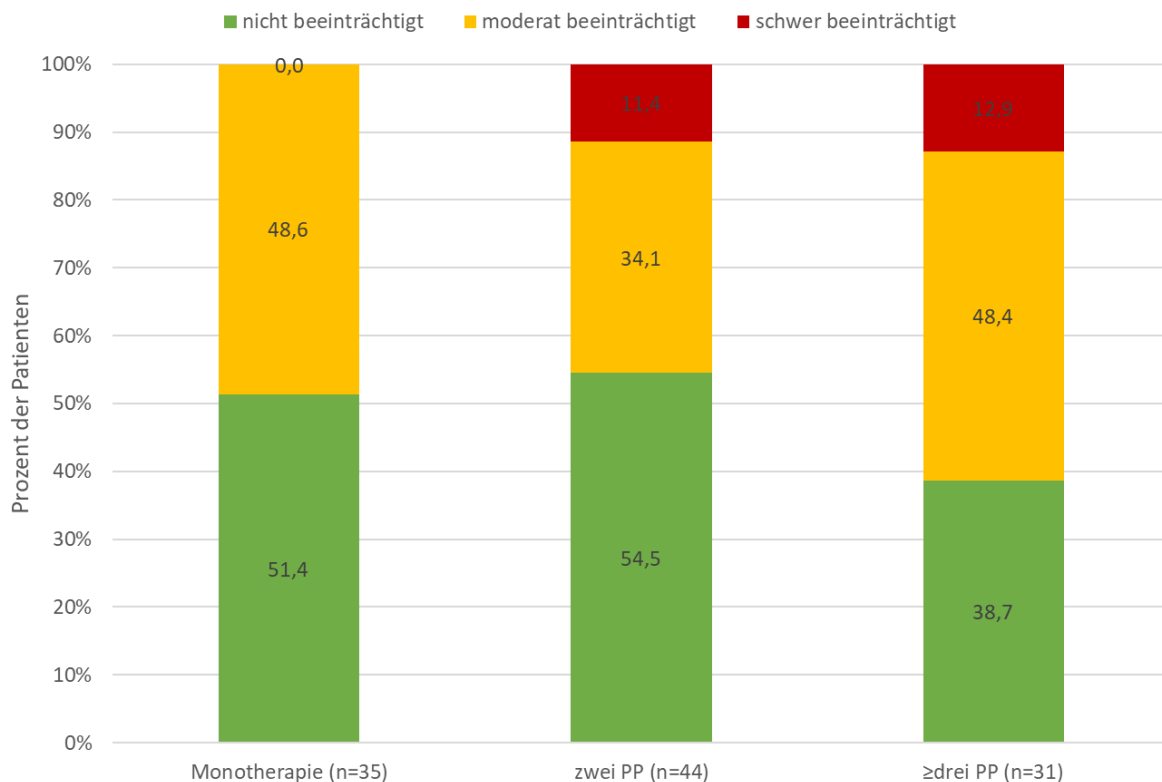
Tabelle 7: Behandlungsgruppen nach Anzahl der Psychopharmaka

	Monotherapie (n=35)	zwei PP (n=44)	≥drei PP (n=31)
Behandlungsgruppe in %			
Monotherapie (SGA)	100,0	-	-
Kombination SGAs	-	43,2	12,9
Kombination FGAs mit SGAs	-	9,1	9,7
Augmentation Stimmungsstabilisierer	-	18,2	38,7
Augmentation Antidepressiva	-	29,5	22,6
Kombinationen	-	-	16,1
PP=Psychopharmaka; n=Anzahl; SGA=second generation antipsychotic; FGA=first generation antipsychotic;			

3.2.2 Globalbeurteilung (IPP)

Abbildung 4 zeigt den prozentualen Anteil innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe, in Abhängigkeit der Anzahl der eingenommenen Psychopharmaka, der alle Tests bestanden (grün) hat, moderat beeinträchtigt (gelb) oder schwer beeinträchtigt (rot) waren. Mann-Whitney-U-Tests wurden berechnet, um zu überprüfen, ob sich der IPP zwischen den Gruppen unterschied. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Abbildung 4: IPP nach Anzahl der Psychopharmaka (eigene Darstellung)



3.2.3 Ergebnisse in den verkehrsrelevanten Leistungsbereichen

Die Ergebnisse in verkehrsrelevanten Leistungsbereichen der jeweiligen Gruppen werden in Tabelle 8 dargestellt.

Um einen Unterschied zwischen den Gruppen nach Anzahl der Psychopharmaka in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter zu überprüfen, wurde eine MANCOVA durchgeführt. Da sich zuvor in der Korrelationsanalyse nach Pearson statistische Signifikanzen bei der Erkrankungsdauer ergaben sowie auch Unterschiede zwischen den Gruppen, wurde die Varianzanalyse mit der Kovariate Erkrankungsdauer durchgeführt. Die MANCOVA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für die kombinierten abhängigen Variablen.

Tabelle 8: Ergebnisse in Leistungsbereichen aufgeteilt nach Anzahl der Psychopharmaka

	Monotherapie (n=35)	zwei PP (n=44)	≥drei PP (n=31)	Gruppenver- gleiche*	Analyse	
					F _{df}	p
RT						
Rohwert MW ¹ (SD)	459,2 (89,4)	466,5 (80,2)	483,3 (94,4)	Monotherapie vs. zwei PP	F _{5,69} = 0,764	n. s.
COG						
Rohwert MW ² (SD)	3,4 (3,0)	3,3 (0,9)	3,4 (0,8)	Monotherapie vs. ≥drei PP	F _{5,56} = 1,429	n. s.
DT-Richtige						
Rohwert MW ³ (SD)	216,8 (40,5)	204,7 (37,0)	191,2 (37,3)	zwei PP vs. ≥drei PP	F _{5,66} = 0,879	n. s.
DT-Nicht						
Rohwert MW ³ (SD)	13,9 (7,9)	13,6 (7,2)	15,7 (8,8)			
ATAVT						
Rohwert MW ⁴ (SD)	0,4 (0,8)	0,0 (1,0)	0,1 (0,6)			

PP=Psychopharmaka; n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; RT=Reaktionstest; COG=Cognitrone; DT=Determinationstest; ATAVT=adaptiver tachistoskopischer Verkehrsauffassungstest; p=Signifikanzniveau; *=MANCOVA mit Erkrankungsdauer als Kovariate; n. s.=nicht signifikant; ¹mittlere Reaktionszeit in msec; ²mittlere Zeit der korrekten Zurückweisungen in sec; ³Summe; ⁴ Parameter der Überblicksgewinnung

3.3 Beantwortung der Fragestellungen

- Weisen monotherapeutisch behandelte Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau auf als polypharmazeutisch Behandelte?

Die Hypothese, dass monotherapeutisch behandelte Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau aufweisen als polypharmazeutisch Behandelte, kann in der Mehrzahl der paarweisen Gruppenvergleiche nicht bestätigt werden. Es gab bei der Analyse des IPP nur einen statistisch signifikanten Unterschied: der IPP der Gruppe mit Monotherapie war höher als der IPP der Gruppe der Augmentation mit Antidepressiva. Des Weiteren konnten keine bedeutsamen Unterschiede nachgewiesen werden.

- Weisen Patienten mit einer geringeren Anzahl an verordneten Psychopharmaka in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau auf als Patienten mit einer größeren Anzahl an Psychopharmaka?

Entgegen der Annahme, dass Patienten mit einer geringeren Anzahl an verordneten Psychopharmaka in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau aufweisen als Patienten mit einer größeren Anzahl an verordneten Psychopharmaka, hat sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied ergeben.

- Gibt es einen Unterschied zwischen den gängigen Kombinations- bzw. Augmentationstherapien bei schizophrenen Erkrankungen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter?

Es konnte lediglich ein Unterschied im RT festgestellt werden: Patienten, die mit der Kombinationstherapie mit SGAs behandelt wurden, schnitten signifikant schlechter ab als die Patienten der Gruppe der „anderen Kombinationen“. Diesem Ergebnis ist aber keine große Relevanz zuzusprechen, da hier die äußerst kleine Stichprobengröße der anderen Kombinationen zu beachten ist. Weitere Unterschiede konnten nicht gefunden werden. Der erwartete Unterschied bei der Kombinationstherapie der SGAs im Vergleich zur Kombinationstherapie der FGAs mit SGAs konnte nicht bewiesen werden. Aber auch hier ist die kleine Stichprobengröße bei der Kombinationstherapie von FGAs mit SGAs kritisch zu sehen.

- Welchen Einfluss haben möglicherweise konfundierende Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und Krankheitsdauer auf die Fahrsicherheit unter Mono- bzw. Polypharmazie?

Entgegen der Hypothese, dass Faktoren wie ein hohes Alter, das männliche Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und eine lange Krankheitsdauer einen Effekt auf die Fahrsicherheit unter Mono- bzw. Polypharmazie haben, wurde hier kein statistisch signifikanter Einfluss gefunden. Jedoch wurde auf Einzeltestebene zwischen den Leistungsparametern (DT-Richtige sowie ATAVT) ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang mit der Krankheitsdauer analysiert.

4 Diskussion

Autofahren ist aus dem alltäglichen Leben nicht mehr wegzudenken - ob für die Arbeit, soziale Kontakte, Erledigungen oder Arztbesuche. Auch für an Schizophrenie Erkrankte spielt dies natürlich eine große Rolle, um am Leben teilnehmen zu können. In dieser Stichprobe besitzen ungefähr 90% der Patienten einen gültigen Führerschein. Fast 80% benötigen das Auto privat und mehr als die Hälfte der Patienten nutzen das Auto für berufliche Zwecke. Laut der Studie von Palmer et al. (2002) korreliert der Fahrstatus mit der Unabhängigkeit der Patienten. Eine eingeschränkte Automobilität kann auch negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand haben (Ragland et al., 2005; Edwards et al., 2009; Choi et al., 2014). Doch zwingt eine psychische Krankheit Patienten oft dazu, das Autofahren aufzugeben (Brunnauer et al., 2016).

Aus dem Behandlungsvertrag mit dem Patienten erwachsen dem Behandler Pflichten gemäß § 630e Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) und § 8 MBO-Ä über die Konsequenzen der Erkrankung bzw. deren Behandlung und die möglicherweise damit verbundene beeinträchtigte Fahreignung aufzuklären (Bundesärztekammer, 2018; Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2020a). Dazu sollten ihnen aussagekräftige Daten an die Hand gegeben werden können. Doch vor allem welche Auswirkungen die Behandlung mit Psychopharmaka auf die Fahrsicherheit hat, ist wenig untersucht. Hinzu kommt, obwohl die Monotherapie den Goldstandard bei der Behandlung von schizophrenen Patienten darstellen sollte, die Polypharmazie oftmals klinischer Alltag ist.

Die vorliegende Arbeit ging aus diesem Grund den klinisch relevanten Fragen nach, ob psychopharmakologische Polypharmazie, auch im Vergleich zur Monotherapie, Auswirkungen auf die Fahrsicherheit schizophrener Patienten hat und ob dabei Unterschiede zwischen den gängigen Kombinations- bzw. Augmentationstherapien in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter zu finden sind. Hierfür wurden Daten von 110 Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, die in der Fahrtauglichkeitssprechstunde der Psychiatrischen Klinik der LMU München untersucht und mit Psychopharmaka behandelt wurden, ausgewertet. Mithilfe des WIENER-Testsystems wurden fahrrelevante Leistungsbereiche Orientierung, Konzentration, Aufmerksamkeit, Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit nach Anlage 5 FeV untersucht. Das Gesamtergebnis eines Testdurchlaufs (IPP) gibt hierbei Aufschluss über den

Anteil der Patientinnen und Patienten, die die gesetzlichen Mindestanforderungen nach Anlage 5 FeV erfüllt haben.

Globalbeurteilung (IPP) der Gesamtstichprobe

Insgesamt waren lediglich 49,1% aller schizophrenen Patienten mit einem IPP von 1,0 uneingeschränkt fahrsicher. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die aufzeigen, dass die psychomotorische Leistung schizophrener Patienten eingeschränkt ist, im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Hobi et al., 1981; Grübel-Mathyl, 1987; Wylie et al., 1993). Da situationsbedingte Grenzwertunterschreitungen toleriert werden dürfen, können auch weniger strikte Regularien angesetzt werden (Gräcmann und Albrecht, 2018). Mit einem IPP von 0,8 und 0,6 konnten in ihrer Fahrsicherheit als „moderat beeinträchtigt“ daher 42,7% aller Patienten bezeichnet werden. Bei diesen ist von einer bedingten Fahrsicherheit auszugehen, die unter Berücksichtigung von Fahrerfahrung keinen prinzipiellen Ausschlussgrund darstellt. Mit einem IPP $<0,6$ waren 8,2% schwer beeinträchtigt, was die Fahrsicherheit ausschließt. Dies stimmt mit früheren Studien überein, bei denen ein Großteil der schizophrenen Patienten die gesetzlichen Mindestanforderungen nach Anlage 5 FeV an die psychische Leistungsfähigkeit nicht erfüllten (Grabe et al., 1999; Kagerer et al., 2003; Brunnauer et al., 2004; Brunnauer et al., 2005; Soyka et al., 2005; Brunnauer et al., 2009; Brunnauer und Laux, 2012). Unter Berücksichtigung der großen Heterogenität zwischen den Studien, die in der Literatur zu finden ist, was vor allem die Medikation der Patienten betrifft, zeigen sich dort tendenziell mehr Probanden als schwer beeinträchtigt. Laut Brunnauer et al. (2021) weisen durchschnittlich 31% der schizophrenen Patienten eine schwere Beeinträchtigung der psychomotorischen Funktion unter pharmakologischen Steady-State-Bedingungen auf. Segmiller et al. (2017) gehen davon aus, dass diese Beeinträchtigung eher der Krankheit selbst als Behandlungseffekten zuzuschreiben ist, da auch ungefähr 32% der jungen, nicht medikamentös behandelten schizophrenen Patienten in ihrer psychomotorischen Leistungsfähigkeit schwer beeinträchtigt sind. In der vorliegenden Untersuchung waren 49,1% der Patienten uneingeschränkt fahrsicher, was bestätigt, dass schizophrene Patienten in ihrer psychomotorischen Leistung beeinträchtigt sind, jedoch waren insgesamt nur 8,2% schwer beeinträchtigt. Dies lässt vermuten, dass die Patienten der vorliegenden Studie doch durch Psychopharmaka positiv beeinflusst wurden. Es kann schlussgefolgert werden, dass dadurch mehr

Patienten nur moderat beeinträchtigt und somit bedingt fahrgeeignet waren. Hier stellt sich aber die Frage, ob der positive Trend dieser Studie wirklich durch die Behandlung mit Psychopharmaka hervorgerufen wurde oder ob die Ergebnisse der Studie von Segmiller et al. (2017) nur deshalb einen höheren Anteil schwer Beeinträchtigter angibt, da die Leistung der Unbehandelten unter der fehlenden Medikation litt. Deshalb sollte dies noch differenzierter, am besten mit on/off-Studien, untersucht werden.

Unterschiede in der Globalbeurteilung (IPP) zwischen den Behandlungsgruppen

Insgesamt waren in der vorliegenden Untersuchung nur 12% der polypharmazeutisch behandelten Patienten schwer beeinträchtigt, was einen geringeren Anteil darstellt als der, den die Literatur (bis zu 70%) nennt (Kagerer et al., 2003). 40% der polypharmazeutisch behandelten Patienten waren leicht beeinträchtigt und 48% nicht beeinträchtigt. Auffällig ist aber, dass in der Gruppe der monotherapeutisch Behandelten keine Patienten schwer beeinträchtigt waren. 49% waren leicht beeinträchtigt und 51% nicht beeinträchtigt (siehe Abbildung 3). Tendenziell schnitten also Patienten unter Monotherapie in der vorliegenden Untersuchung besser ab als der Durchschnitt der Stichprobe bzw. die Patienten unter Polytherapie. Es konnte aber lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Fahr-sicherheit gefunden werden. Patienten mit Monotherapie hatten einen signifikant höheren IPP, waren also leistungsfähiger in verkehrsrelevanten Leistungsfunktionen als Patienten der Behandlungsgruppe Augmentation mit Antidepressiva. Da laut Leitlinien eine Monotherapie bevorzugt werden soll und somit die gleichzeitige Anwendung mehrerer Antipsychotika nicht die primäre Therapie der Wahl darstellt, wird häufig bei schwer zu behandelnden Patienten mit schlechtem Therapieansprechen auf einen polypharmakologischen Ansatz gesetzt (Correll und Gallego, 2012; Malandain et al., 2018; DGPPN, 2019). Dies könnte eine Selektionsverzerrung hin zu einem schweren klinischen Verlauf bewirken. In der vorliegenden Studie kann dies jedoch ausgeschlossen werden, weil sich der Schweregrad der Erkrankung zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Ein weiterer vorstellbarer Grund für den Unterschied zwischen der Monotherapie und der Augmentation mit Antidepressiva könnten die unterschiedlichen Diagnosen und die damit einhergehenden verschiedenen Krankheitsbilder bzw. Symptome sein. Dahingehend sollten weitere Studien durchgeführt werden, um eine differenzierte Aussage darüber treffen zu können. Weitere

Behandlungsgruppenunterschiede wurden in Bezug auf den IPP nicht nachgewiesen. Somit kann die Hypothese, dass monotherapeutisch behandelte Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau aufweisen als polypharmazeutisch Behandelte, nicht bestätigt werden.

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsbereiche nach Anlage 5 FeV

Zwar liefern einige Studien Hinweise darauf, dass SGAs Vorteile gegenüber FGAs in Bezug auf die psychomotorische Funktion und Kognition haben, dennoch ist dies noch strittig (Kern et al., 1999; Keefe et al., 2006b; Baldez et al., 2021). Auch Untersuchungen bezüglich einer besseren Fahrleistung unter SGAs gibt es (Soyka et al., 2001; Brunnauer et al., 2004; Soyka et al., 2005; Brunnauer et al., 2009; Brunnauer und Laux, 2012; Brunnauer et al., 2021). Was polypharmazeutische Untersuchungen betrifft, wird die Studienlage zwar sehr dünn, dennoch finden sich auch dort Hinweise auf eine Überlegenheit von SGAs (Grabe et al., 1999; Kagerer et al., 2003). Deshalb wurde in dieser Studie überprüft, ob es einen Unterschied zwischen den gängigen Kombinations- bzw. Augmentationstherapien bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter gibt. Lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit der Kombinationstherapie mit SGAs behandelt wurden, und Patienten unter anderen Kombinationen wurde in der vorliegenden Studie gefunden. Jedoch schnitten die Patienten mit der Kombinationstherapie mit SGAs auf Einzeltestebene im RT sogar schlechter ab. Dies steht im Gegensatz zu den in der Literatur gefundenen Untersuchungen. Hier muss jedoch beachtet werden, dass die Stichprobengröße der Gruppe andere Kombinationen äußerst klein war, weshalb diesem Ergebnis keine große Relevanz zugesprochen werden kann. Auch der erwartete Unterschied bei der Kombinationstherapie mit SGAs im Vergleich zur Kombinationstherapie der FGAs mit SGAs konnte nicht bewiesen werden. Aber auch hier ist die kleine Stichprobengröße bei der Kombinationstherapie von FGAs mit SGAs als kritisch anzusehen.

Hobi et al. (1981) und Grübel-Mathyl (1987) fanden zwar auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch untersuchten sie ausschließlich FGAs in Kombinationen untereinander oder mit Augmentation mit anderen Psychopharmaka.

SGAs spielten bei ihnen keine Rolle, die aber den größten Teil der hier vorliegenden Untersuchung ausmachten. Außerdem war deren Stichprobe etwas jünger und hatte weniger Fahrerfahrung. Hobi et al. (1981) aber interpretierten die schlechten Leistungen bei der Reaktivität als sedative Effekte der Antipsychotika. In der vorliegenden Untersuchung trat der einzige signifikante Unterschied auch im RT auf. Deshalb auf einen Zusammenhang zwischen der behandelten Erkrankung und der Reaktivität zu schließen, wäre aber zu voreilig. Stattdessen wäre eine Untersuchung hinsichtlich der Sedierung der Patienten durchaus sinnvoll.

Fehlende Studien im Bereich der Polypharmazie machen einen Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur und damit definitiv gültige Aussagen fast unmöglich. Weitere Untersuchungen in diesem Bereich sind dringend notwendig.

Untersuchung nach Anzahl der Psychopharmaka

Unerwünschte Nebenwirkungen von Psychopharmaka in Bezug auf die Fahrsicherheit sind vor allem extrapyramidale Nebenwirkungen. Je nach Ausmaß dieser Nebenwirkungen ist die Fahrsicherheit eventuell nicht mehr gegeben. Da das Risiko für Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit der Anzahl der verordneten Psychopharmaka steigt, erhöht sich auch das Risiko der Beeinträchtigungen (Iversen et al., 2018; Kratz und Diefenbacher, 2019). Deshalb wurde in der vorliegenden Untersuchung überprüft, ob Patienten mit einer geringeren Anzahl an verordneten Psychopharmaka in Bezug auf die Fahrsicherheit ein besseres, globales Leistungsniveau aufweisen als Patienten mit einer größeren Anzahl an Psychopharmaka.

Es wird oft davon ausgegangen, dass Patienten, die mehrere Psychopharmaka erhalten, schwerer krank sind bzw. einen schwereren Verlauf haben als solche, die weniger Medikamente einnehmen (Correll und Gallego, 2012; Malandain et al., 2018). Dabei ist zu beachten, dass der Schweregrad der Erkrankung schuld an der womöglich schlechteren Leistung sein kann und nicht nur die Anzahl der Psychopharmaka. In den drei vorliegenden Untersuchungsgruppen war der CGI aber in etwa gleich, weshalb dieser hier nicht berücksichtigt werden muss.

Es scheint zwar so, als würde die Anzahl der Psychopharmaka in der vorliegenden Untersuchung eine Rolle beim IPP spielen - je größer die Anzahl der Psychopharmaka, desto schlechter der IPP (siehe Abbildung 4) - jedoch ergab sich kein statistisch

signifikanter Unterschied in Bezug auf die Fahrsicherheit zwischen den Gruppen. Auch in Bezug auf fahrrelevante Leistungsparameter nach Anlage 5 FeV konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Somit kann die angenommene Hypothese mit der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Gründe hierfür könnten sein, dass sich Nebenwirkungen bei Kombinationstherapien reduzieren können, da die Dosis der Arzneimittel auch eine Rolle spielt und diese bei einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie reduziert werden kann (Cook und Hoogenboom, 2004; Zink et al., 2004). Zudem kann eine zusätzliche Gabe eines weiteren Psychopharmakons zu einer Besserung der Symptome oder der kognitiven Beeinträchtigungen führen, was natürlich auch Einfluss auf die Fahrsicherheit nimmt (Rocha und Hara, 2006; Ziegenbein et al., 2006; Mitsonis et al., 2007; Masopust et al., 2008; Srisurapanont et al., 2015). Es fehlen allerdings Studien, die explizit nur die Anzahl der Psychopharmaka in Bezug auf die Fahrsicherheit betrachten, sodass ein Vergleich nicht möglich ist.

Einfluss verschiedener Faktoren auf die Fahrsicherheit

Der Einfluss verschiedener Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung sowie Erkrankungsdauer auf die Fahrsicherheit wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht.

Da das Alter eine Rolle im Krankheitsverlauf an sich spielt (Häfner et al., 1993; Kirkbride et al., 2006) und die Literatur Hinweise darauf gibt, dass jüngere Probanden eine bessere psychomotorische Leistung aufweisen als ältere (Kagerer et al., 2003; Soyka et al., 2005), wurde der Einfluss des Alters auf die Fahrsicherheit überprüft. In der vorliegenden Untersuchung hatte das Alter keinen statistisch signifikanten Vorhersagewert. Durch die Umwandlung des IPP in eine zweistufige Variable (fahrsicher: ja oder nein) könnten Informationen verloren gegangen sein, was zu diesem Ergebnis geführt haben könnte.

Wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben, gibt es viele geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf. In der Literatur sind auch Hinweise darauf zu finden, dass das Geschlecht eine Rolle bei der Fahreignung spielt. Zum einen gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kognition (Li et al., 2019): Männer zeigen in einigen Bereichen eine schlechtere Kognition als Frauen (Zhang et al., 2015; Zhang et al., 2017).

Da die Kognition bei der Fahreignung von Bedeutung ist, ist anzunehmen, dass sich auch das Geschlecht darauf auswirkt. Zum anderen neigen Frauen dazu, weniger beeinträchtigt durch die Krankheit zu sein. Männer sollen sogar einen schwereren Krankheitsverlauf haben sowie schlechter auf die antipsychotische Behandlung ansprechen (Abel et al., 2010; Ceskova et al., 2015; Gogos et al., 2015; Gogos et al., 2019). Jedoch scheint das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor zu sein, an einer Belastung durch Nebenwirkungen zu leiden (Iversen et al., 2018). Dies alles könnte die Fahrsicherheit beeinflussen, weshalb in der vorliegenden Studie der Einfluss des Geschlechts untersucht wurde. Jedoch wurde kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Fahrsicherheit gefunden. Es gibt keine ähnliche Studie, mit der diese Ergebnisse verglichen werden können. Die angeführten Aussagen der geschlechtsspezifischen Untersuchungen, die zu dieser Hypothese geführt haben, waren nur Hinweise darauf. Deshalb muss dies dringend mit weiteren Studien verifiziert werden.

Die Untersuchungen von Soyka et al. (2005) und Kagerer et al. (2003) fanden einen Einfluss der BPRS auf einige Tests der psychomotorischen Leistung. Außerdem können Negativsymptome sowie kognitive Probleme, die mit der Krankheit einhergehen, Beeinträchtigungen zur Folge haben (Germain et al., 2004). Deshalb wurde daneben der Einfluss des Schweregrads der Erkrankung (CGI) in Bezug auf die Fahrsicherheit untersucht. Laut der Regressionsanalyse hat der CGI aber auch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Fahrsicherheit. Grund für diese Abweichung zur Literatur könnte sein, dass der CGI den Schweregrad der Erkrankung nicht so exakt abbilden kann als die BPRS. Es kommt hinzu, dass bei Soyka et al. (2005) nur Probanden unter Monotherapie berücksichtigt wurden. Deshalb sind die Studien schwer vergleichbar. Weitere Untersuchungen sind nötig.

Außerdem finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass die Erkrankungsdauer einen Einfluss auf die Fahrsicherheit nehmen könnte. Bei der Untersuchung von Segmiller et al. (2017) konnte eine chronische Verschlechterung der psychomotorischen Funktion in der frühen Phase der Schizophrenie nicht bestätigt werden. Aber auch die Ausführungen von Huber (1997), der sogar von einer möglichen Verbesserung nach Jahrzehnten der Erkrankung spricht, deuten in diese Richtung. Warum die vorliegende Untersuchung dies nicht bestätigen kann, ist fraglich. Die Korrelationsanalyse der vorliegenden Studie zeigte aber einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und zweier Subtests (DT-Richtige, ATAVT). Auch hier könnten durch die Umwandlung des IPP in die zweistufige Variable

(fahrsicher: ja oder nein) kleinere Effekte auf Einzeltestebene verloren gegangen sein. Klar ist, dass dies weiterer Untersuchungen bedarf.

5 Limitationen der Studie

Das folgende Kapitel soll sowohl Stärken als auch Schwächen der vorliegenden Studie aufzeigen.

Die allgemeinen Ausschlusskriterien wurden unter Gliederungspunkt 2.5 bereits beschrieben. Eine weitere Selektion, beispielsweise hinsichtlich bereits gescheiterter Therapieversuche, der Motivation für die Teilnahme oder ähnlichem, gab es nicht, wodurch es zu keiner übermäßigen Einschränkung bei der Auswahl der Studienteilnehmer kam. Dies garantiert eine gute externe Validität.

Die Compliance der Patienten spielt bei psychischen Erkrankungen eine große Rolle, da sie bezüglich ihrer Erkrankung und Behandlung sehr einsichtig sein müssen. Auch die Motivation der Patienten ist von großer Bedeutung im Hinblick auf ihre Leistungserbringung. In dieser Studie wurden nur Patienten untersucht, die aus freien Stücken heraus die Fahrtauglichkeitssprechstunde aufsuchten. Dies ließ ihr Interesse an ihrer Fahreignung erkennen und dass sie verantwortungsbewusst mit ihrer Krankheit und den damit verbundenen Beeinträchtigungen umgehen. Deswegen wurde davon ausgegangen, dass die Patienten nur zum Test erschienen, wenn sie sich dafür körperlich als auch geistig fit fühlten. Fraglich ist, ob dieser Patientenkreis den allgemeinen Durchschnitt darstellt. Außerdem ist es möglich, dass die Motivation zu einem zu großen Druck oder Versagensangst geführt hat, was möglicherweise schlechtere Leistungen nach sich gezogen haben könnte. Darüber hinaus untersuchen die meisten Studien, die zum Vergleich herangezogen wurden, Patienten, die kurz vor der Entlassung von einem stationären Aufenthalt in der Klinik standen. Dies trifft auf die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung nur zum Teil zu. Daraus kann eine andere Zusammensetzung der Stichproben resultieren.

Die Anzahl der Patienten war zwar insgesamt ausreichend, hätte aber in manchen Behandlungsgruppen durchaus größer sein können. Die Gruppeneinteilung allgemein war sinnvoll, da das Ziel dieser Untersuchung keine kasuistische Beurteilung der Antipsychotikawirkung auf einzelne Leistungen war, sondern gruppenkennzeichnende Leistungsprofile aufzeigen sollte. Dennoch wäre es mit einer größeren Fallzahl möglich gewesen, die Patienten in weitere Untergruppen einzuteilen. Psychopharmaka (speziell SGAs) haben ein unterschiedliches Wirkprofil, weswegen der Vergleich der Behandlungsgruppen (z. B. Vergleich Monotherapie SGAs mit Kombinationstherapie

SGAs) nicht ohne Einschränkungen ist. Besser wäre eine Gegenüberstellung gleicher Medikamentengruppen (z. B. Vergleich Aripiprazol und Aripiprazol plus ein weiteres Medikament).

Die Studie ist nicht doppelblind, jedoch ist die große Stärke dieser Untersuchung, dass sie das Ergebnis unter Alltagsbedingungen darstellt, da die Patienten unter steady-state Bedingungen getestet wurden. Viele Studien zur Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungen werden in einem Setting durchgeführt, das mit der klinischen Praxis wenig zu tun hat. Da kein Drug-Monitoring erfolgte, musste sich zwar auf die Aussagen der Patienten verlassen werden, was die Ergebnisse verfälscht haben könnte, allerdings zeigen die Ergebnisse dann ein realistisches Bild des Alltags. Deshalb wurde die Studie auch nicht randomisiert durchgeführt, sondern die Patienten wurden nach ihrer individuellen Therapie in Gruppen eingeteilt. Außerdem nahmen sie unterschiedliche therapeutische Dosen der Psychopharmaka ein, was die Interpretation der Ergebnisse schwieriger gestaltet. Zudem sind mögliche Unterschiede in der Psychopathologie, die zu anderen Ergebnissen geführt haben könnten, durch den eher allgemein gehaltenen CGI-Score womöglich untergegangen. Weitere Scores zur Beurteilung der Psychopathologie wurden selten erfasst und konnten somit nicht berücksichtigt werden. Auch die zusätzlich zu den Psychopharmaka eingenommenen Medikamente wurden außer Acht gelassen. Dies könnte zu unerwünschten Wechselwirkungen geführt haben. Darüber hinaus wurde nicht auf Alkohol oder andere Drogen getestet. Weiterhin fanden die Messungen zu verschiedenen Tageszeiten statt.

Motorische Nebenwirkungen sind ein großes Problem bei der Einnahme von Psychopharmaka, besonders bei FGAs (Falkai et al., 2017). Auch diesbezüglich wurden die Patienten nicht genau genug befragt. Eingeschränkte motorische Fähigkeiten hätten wiederum zu schlechteren psychomotorischen Leistungen führen und die Ergebnisse beeinträchtigen können. Da in dieser Studie aber Patienten in einer Alltagssituation getestet wurden und nicht während einer Umstellungs- oder Aufdosierungsphase, wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal eingestellt waren, nur an Nebenwirkungen in einem für sie erträglichen Umfang litten und somit dadurch nicht eingeschränkt waren.

Eine wesentliche Einschränkung der Untersuchung ist aber, dass die Patienten nicht examiniert wurden, bevor sie pharmakologisch behandelt wurden. So ist keine

Aussage darüber möglich, ob sich ihre Leistung mit der Behandlung veränderte, sondern lediglich wie sie zum Messzeitpunkt abschnitten.

Wie auch schon Wylie et al. (1993) beschrieben, ist es schwierig, die Defizite in der Fahrsicherheit eindeutig den Medikamenten oder der Krankheit zuzuschreiben, da die psychomotorische Leistung immer ein Zusammenspiel aus Krankheit und Ansprechen auf ein Medikament ist. Um das eindeutig zuordnen zu können, müsste eine Kontrollgruppe mit schizophren Erkrankten ohne Behandlung untersucht werden. Diese Personen könnten aber erst identifiziert werden, wenn sie klinisch auffällig sind, was dazu führen würde, dass sie sich von der untersuchten stabilen Stichprobe unterscheiden. Außerdem wäre eine Mitarbeit bei der Untersuchung schwierig. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Behandlung von Erkrankten auszusetzen, was ethisch nicht einfach vertretbar ist. Eine andere Alternative stellt eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden dar. Bereits bei einer Monotherapie ist es schwierig, die Effekte der Krankheit und der Behandlung zu trennen. Bei polypharmazeutisch Behandelten gibt es eine weitere Variable: Die Beeinträchtigung kann zusätzlich durch Wechselwirkungen der Medikamente verursacht werden.

Das in dieser Studie verwendete Testverfahren ist sehr gut zur Bestimmung des Beeinträchtigungsgrades der psychomotorischen Leistungsbereiche bei schizophrenen Patienten geeignet. Es sind aber weitere Studien nötig, um Aussagen über Behandlungseffekte bestimmter Medikamentenkombinationen auf die Fahrsicherheit treffen zu können. Im Allgemeinen darf eine Beurteilung der Fahrsicherheit eines Patienten nicht nur über die psychomotorischen Leistungen stattfinden. Dabei spielen auch kompensatorische Faktoren wie zum Beispiel die Fahrpraxis, der Umgang mit möglichen Beeinträchtigungen sowie Persönlichkeitsmerkmale eine Rolle (Brunnauer et al., 2004; Gräcmann und Albrecht, 2018).

In Zukunft müssen Studien durchgeführt werden, die eine größere Anzahl an Probanden vorweisen, um einerseits möglichst große Behandlungsgruppen vergleichen und andererseits die Behandlungsgruppen bezüglich Komedikation und Dosierungen homogenisieren zu können. So können genauere Aussagen getroffen werden, wie einzelne Psychopharmaka unter Polypharmazie auf verschiedene psychomotorische Parameter wirken. Die Testung unter realen Bedingungen, also unter Alltagsbedingungen, sollte beibehalten werden, jedoch muss Wert auf eine genauere Anamnese gelegt werden. Zum einen sollten die Psychopathologie (nicht nur im Rahmen des CGI) und

das Ausmaß der Nebenwirkungen genauer erfasst werden. Zu den Nebenwirkungen einer psychopharmakologischen Behandlung zählen unter anderem auch Akkommodationsstörungen oder andere ophthalmologische Störungen (Falkai et al., 2017). Diese können die Fahrsicherheit zusätzlich einschränken, weswegen darauf geachtet werden sollte. Um dies auszuschließen und somit die Untersuchung aussagekräftiger zu machen, sollten die Patienten vor dem psychomotorischen Leistungstest von einem Augenarzt genauer untersucht werden. Zum anderen wäre eine subjektive Befragung der Patienten sinnvoll, um zusätzliche Gründe für die Beeinträchtigung (z. B. Schlafmangel) und einen Zusammenhang zwischen der Gefühlslage und der psychomotorischen Leistung herauszufinden bzw. auszuschließen. So kann auch die Selbsteinschätzung der Patienten untersucht werden. Des Weiteren sollten zusätzlich angewandte Behandlungsstrategien Inhalte der Anamnese sein. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nämlich nicht zu ihren weiteren Behandlungen (Psychotherapie, kognitives Training usw.) befragt, weshalb nicht ausgeschlossen werden kann, dass diejenigen, die bereits ein solches Training oder ähnliches erhalten haben, diejenigen Personen sind, die eine bessere Leistung erzielten. Außerdem sollte die individuelle Motivation abgefragt werden. Ein Drug-Monitoring wäre eine gute Möglichkeit, um kontrollieren zu können, ob die Patienten auch ihre verschriebenen Medikamente im Alltag einnehmen.

6 Ausblick

Da die Polypharmazie in der psychiatrischen Praxis immer mehr zunimmt (Mojtabai und Olfson, 2010; Laux und Dietmaier, 2012; Toto et al., 2019) und die meisten Studien Effekte von monotherapeutisch verabreichten Psychopharmaka überprüfen, ist es dringend notwendig, polypharmazeutische Effekte auf die Fahrsicherheit weiter zu untersuchen. Außerdem sollte im Rahmen von Medikamentenstudien die Fahrsicherheit ein wichtiger Outcome Parameter sein, an dem u. a. auch die Wirksamkeit von Psychopharmaka bewertet wird. Mit detaillierteren Studien bzw. Studienergebnissen ist es möglich, Ärzte besser zu schulen. Somit können sie auf die Fahrsicherheit Rücksicht nehmen und ihre Patienten über die mögliche „Fahrtoxizität“ deren individueller Psychopharmakotherapie aufklären. Ziel sollte es sein, dass die Beratung über die Fahrsicherheit bzw. die Untersuchung der fahrrelevanten Leistungsbereiche nach Anlage 5 FeV allen psychisch Erkrankten generell angeboten wird. Dies sollte Teil der klinischen Routinediagnostik in psychiatrischen Kliniken werden, um dem Behandler im Rahmen der Sicherungsaufklärung sowie auch dem Patienten bezüglich seiner Vorsorgepflicht mehr Sicherheit geben zu können. Wissen um eine mögliche Verhaltenstoxizität von Psychopharmaka, aber auch die positiven Effekte einer suffizienten Behandlung auf die Verkehrssicherheit, dienen einer qualifizierten Beratung und letztendlich auch der Verbesserung der Compliance auf Seiten der Patienten.

Die Selbsteinschätzung der Erkrankten bezüglich ihrer Leistung ist laut Gröbel-Mathyl (1987) zwar sehr gut, dennoch könnten auch reale Fahrproben hilfreich für die Betroffenen und deren Beurteilung sein. Bei der Behandlung der Fahrsicherheit könnte dann zum Beispiel eine Zusammenarbeit mit Fahrschulen, die Fahrtrainings für psychisch Erkrankte anbieten, eine wichtige Rolle spielen. Alternativ dazu wäre ein Computefahr Simulator zum einen ein sicheres und reproduzierbares Testverfahren, um das Fahrverhalten eines schizophrenen Patienten unter pharmakologischer Behandlung besser einschätzen zu können (Brunnauer et al., 2009). Zum anderen ist es mit einem Fahr Simulator möglich zu üben. Auch mit anderen kognitiven Therapien könnten Erkrankte ihre Leistung verbessern. Lawlor-Savage und Goghari (2014) gehen davon aus, dass ein Training des Arbeitsgedächtnisses für schizophren Erkrankte hilfreich sein kann, jedoch weitere Untersuchungen dazu nötig sind. Sogar die Hirnstimulation wird immer häufiger als selektive Behandlungsstrategie zur Reduktion von Symptomen der Schizophrenie erwähnt (Falkai et al., 2006). Diese könnte, wie auch das kognitive

Training, hilfreich in den psychomotorischen Leistungsbereichen sein. Hierzu müssen aber noch eingehende Studien durchgeführt werden. Zudem ist es durch kognitiv-verhaltenstherapeutische Ansätze oder Psychoedukation möglich, den Patienten zu lehren, Vorboten einer akuten Phase, in der Schizophrenie nicht fahren dürfen, zu erkennen und richtig darauf zu reagieren (Falkai et al., 2017). Fühlen sich schizophrene Erkrankte müde oder geistig und/oder körperlich nicht fit genug, sollten sie auf das Fahren verzichten. Letztendlich kommt ein sicherer Umgang im Straßenverkehr allen Verkehrsteilnehmern zugute.

7 Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund, dass das Autofahren in modernen Gesellschaften nicht mehr wegzudenken ist, ist es eine logische Konsequenz, dass auch für an Schizophrenie erkrankte Menschen das Autofahren eine zentrale Bedeutung einnimmt. Doch psychische Krankheiten, die mit deutlichen kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen, zu denen auch die Schizophrenie gehört, sind ein Prädiktor dafür das Autofahren einzustellen. Eine eingeschränkte Automobilität kann aber negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand haben. Zudem wird die soziale Integration negativ durch das Aufgeben des Autofahrens beeinflusst. Die Mobilität kann somit durch medizinische Faktoren beeinflusst werden, kann aber ebenso selbst Einfluss auf den Gesundheitszustand der Menschen nehmen.

Viele psychisch Erkrankte nutzen ihr Auto regelmäßig. Ein Großteil wird mit Psychopharmaka behandelt. In diesem Zusammenhang sind Fragestellungen um das Thema Psychopharmaka und Verkehrssicherheit von großer Relevanz.

Im Rahmen der Sicherungsaufklärung (§630e BGB sowie §8 MBO-Ä) haben behandelnde Ärzte oder Psychologen die Pflicht den Patienten über die Konsequenzen der Erkrankung und deren Behandlung auch hinsichtlich der Fahrsicherheit oder Fahreignung aufzuklären. Der Patient wiederum hat die Pflicht zur eigenverantwortlichen Vorsorge. Mit der Spezialsprechstunde Fahreignung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München wird diesen Verpflichtungen nachgekommen. Neben Beratung und Aufklärung zu verkehrsmedizinischen Fragestellungen wird zudem eine verkehrspsychologische Untersuchung nach Anlage 5 FeV zur Überprüfung verkehrsrelevanter Leistungsfunktionen angeboten (Orientierung, Konzentration, Aufmerksamkeit, Reaktionsfähigkeit, Belastbarkeit).

Der Großteil vorliegender Studien zur Thematik wurde primär an Gesunden, nach Einnahme eines Psychopharmakons durchgeführt. Daten zu klinischen Kollektiven existieren kaum, insbesondere nicht zu den in der klinischen Praxis üblichen Kombinations- und Augmentationstherapien.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Daten der Fahrtauglichkeitssprechstunde retrospektiv auszuwerten und dadurch neue Erkenntnisse über die Effekte in der klinischen Routinebehandlung üblicher Medikamentenverordnungen auf die Fahrsicherheit bei schizophrenen Patienten zu gewinnen. Dafür wurden die Untersuchungsergebnisse nach

Anlage 5 FeV von 110 Patienten mittels WIENER-Testsystem systematisch erfasst und ausgewertet.

Die wohl wichtigste Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass bei etwa der Hälfte (teil)remittierter schizophrener Patienten die Fahrsicherheit nach den gesetzlichen Vorschriften unter psychopharmazeutischer Erhaltungstherapie beeinträchtigt ist - sowohl unter Monotherapie als auch unter Polytherapie. Etwa 8% der Patienten waren in ihrer Fahrsicherheit stark beeinträchtigt. 48% der polypharmazeutisch behandelten Patienten und 51% der Patienten mit Monotherapie waren nicht beeinträchtigt. In der vorliegenden Untersuchung konnte insgesamt nicht bestätigt werden, dass monotherapeutisch behandelte Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis in Bezug auf die Fahrsicherheit generell ein besseres, globales Leistungsniveau aufweisen als polypharmazeutisch Behandelte.

Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und Krankheitsdauer hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Beeinträchtigung. Ebenso zeigten Untersuchungen auf Basis der absoluten Anzahl der Psychopharmaka weder Unterschiede in der Fahrsicherheit noch in den fahrrelevanten Leistungsbereichen zwischen den Gruppen.

Ziel eines qualifizierten Entlassmanagements an psychiatrischen Kliniken sollte aufgrund der Relevanz der Thematik für einen Großteil der Patienten, und nicht zuletzt aufgrund der rechtlichen Rahmenbedingungen, auch die Abklärung der Fahrsicherheit bzw. des Bedienens von Maschinen sein. Wissen um eine mögliche Verhaltenstoxizität von Psychopharmaka, aber auch die positiven Effekte einer suffizienten Behandlung auf die Verkehrssicherheit, dienen einer qualifizierten Beratung und letztendlich auch der Verbesserung der Compliance auf Seiten der Patienten.

8 Abstract (English)

In view of the fact that driving has become indispensable in modern societies, it is a logical consequence that driving is also of central importance for people suffering from schizophrenia. But mental illnesses, which are associated with significant cognitive impairment, including schizophrenia, are a predictor of stopping driving. However, limited automobility can have a negative impact on health. In addition, social integration is negatively affected by giving up driving. Mobility can therefore be influenced by medical factors, but can also have an influence on people's state of health.

Many mentally ill people use their cars regularly. A large part is treated with psychotropic drugs. In this context issues relating to psychotropic drugs and road safety are of great relevance.

As part of the german safety information (§630e BGB and §8 MBO-Ä) treating physicians or psychologists have the duty to inform the patient about the consequences of the illness and its treatment, also with regard to driving ability. The patient, on the other hand, has a duty to take responsibility for his or her own preventive care. These obligations are fulfilled with the driving fitness consultation of the Department of Psychiatry and Psychotherapy, LMU University Hospital. In addition to guidance and information about traffic medical issues a traffic psychology examination is also offered to check traffic-relevant performance functions according to the German guidelines for road and traffic safety (orientation, concentration, attention, responsiveness, stress tolerance).

The majority of existing studies on this topic were primarily carried out on healthy people after a single dose of a psychotropic drug. There is hardly any data on clinical collectives, especially not on combination and augmentation therapies commonly used in clinical practice.

The aim of the present study is to retrospectively evaluate data of the driving fitness consultation and thus gain new insights about the effects of medication prescriptions commonly used in routine clinical treatment to the driving ability of schizophrenic patients. For this purpose, the examination results of 110 patients were systematically recorded and evaluated using the WIENER test system according to the German guidelines for road and traffic safety.

Probably the most important finding of this study is that in about half of (partly) remitted schizophrenic patients under psychopharmacologic maintenance therapy did not

reach fitness to drive criteria according to legal regulations - under both monotherapy and polytherapy. About 8% of patients were severely impaired in skills related to driving. 48% of polypharmaceutically treated patients and 51% of patients on monotherapy could be labelled as fit to drive. Overall, the present study did not confirm that schizophrenic patients treated with monotherapy generally have a better level of performance in terms of driving ability than those treated with polytherapy.

Factors such as age, gender, disease severity and duration of illness had no statistically significant impact on driving skills. Likewise, based on the absolute number of psychotropic drugs differences between the groups were found neither in driving ability nor in psychomotor functions.

Due to the relevance of the topic for the majority of patients and last but not least because of the legal framework the aim of qualified discharge management at psychiatric hospitals should also be to clarify driving ability or the operation of machines. Knowledge of the possible behavioural toxicity of psychotropic drugs, but also the positive effects of sufficient treatment on road safety, serve to provide qualified advice and also to improve the compliance of the patients.

9 Literaturverzeichnis

- ABEL, K. M., DRAKE, R. & GOLDSTEIN, J. M. 2010. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 22, 417-28.
- ABI-DARGHAM, A. 2004. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl 1, 1-5.
- ACKERMAN, M. L., EDWARDS, J. D., ROSS, L. A., BALL, K. K. & LUNSMAN, M. 2008. Examination of cognitive and instrumental functional performance as indicators for driving cessation risk across 3 years. *Gerontologist*, 48, 802-10.
- AFFLERBACH, T., EBNER, G. & DITTMANN, V. 2004. Fahreignung und psychische Störungen. *Schweiz Med Forum*, 4, 701-706.
- AKDEDE, B. B., ANIL YAĞCIOĞLU, A. E., ALPTEKIN, K., TURGUT, T. I., TÜMÜKLÜ, M., YAZICI, M. K., JAYATHILAKE, K., TUNCA, Z., GÖĞÜŞ, A. & MELTZER, H. Y. 2006. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry*, 67, 1912-9.
- ALBUS, M., HUBMANN, W., MOHR, F., HECHT, S., HINTERBERGER-WEBER, P., SEITZ, N. N. & KÜCHENHOFF, H. 2006. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256, 442-51.
- ALONSO, F., ESTEBAN, C., MONTORO, L. & TORTOSA, F. 2014. Psychotropic drugs and driving: prevalence and types. *Annals of general psychiatry*, 13, 14.
- ALTSHULER, L., MINTZ, J. & LEIGHT, K. 2002. The Life Functioning Questionnaire (LFQ): a brief, gender-neutral scale assessing functional outcome. *Psychiatry research*, 112, 161-182.
- BALDEZ, D. P., BIAZUS, T. B., RABELO-DA-PONTE, F. D., NOGARO, G. P., MARTINS, D. S., KUNZ, M. & CZEPIELEWSKI, L. S. 2021. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*, 126, 265-275.
- BARNES, T. R., LEESON, V. C., PATON, C., MARSTON, L., DAVIES, L., WHITTAKER, W., OSBORN, D., KUMAR, R., KEOWN, P., ZAFAR, R., IQBAL, K., SINGH, V., FRIDRICH, P., FITZGERALD, Z., BAGALKOTE, H., HADDAD, P. M., HUSNI, M. & AMOS, T. 2017. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess*, 21, 1-56.
- BARNES, T. R. & PATON, C. 2011. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs*, 25, 383-99.
- BENDER, S., DITTMANN-BALCAR, A., SCHALL, U., WOLSTEIN, J., KLIMKE, A., RIEDEL, M., VORBACH, E. U., KÜHN, K. U., LAMBERT, M., DITTMANN, R. W. & NABER, D. 2006. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 135-45.
- BERGHAUS, G. & BRENNER-HARTMANN, J. 2012. Fahrsicherheit und Fahreignung - Determinanten der Verkehrssicherheit. In: MADEA, B., MUßHOFF, F. & BERGHAUS, G. (Hrsg.) *Verkehrsmedizin: Fahreignung, Fahrsicherheit, Unfallrekonstruktion*. Köln: Deutscher Ärzteverlag.

- BETTS, T., HARRIS, D. & GADD, E. 1991. The effects of two anti-vertigo drugs (betahistine and prochlorperazine) on driving skills. *Br J Clin Pharmacol*, 32, 455-8.
- BETTS, T. A., CLAYTON, A. B. & MACKAY, G. M. 1972. Effects of four commonly-used tranquillizers on low-speed driving performance tests. *Br Med J*, 4, 580-4.
- BILDER, R. M., GOLDMAN, R. S., VOLAVKA, J., CZOBOR, P., HOPTMAN, M., SHEITMAN, B., LINDENMAYER, J. P., CITROME, L., MCEVOY, J., KUNZ, M., CHAKOS, M., COOPER, T. B., HOROWITZ, T. L. & LIEBERMAN, J. A. 2002. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 159, 1018-28.
- BOULAY, L. J., LABELLE, A., BOURGET, D., ROBERTSON, S., HABIB, R., TESSIER, P., TOMBAUGH, T. & MILIN, R. 2007. Dissociating medication effects from learning and practice effects in a neurocognitive study of schizophrenia: Olanzapine versus haloperidol. *Cogn Neuropsychiatry*, 12, 322-38.
- BRUNNAUER, A., BUSCHERT, V., SEGMILLER, F., ZWICK, S., BUFLER, J., SCHMAUSS, M., MESSER, T., MÖLLER, H. J., FROMMBERGER, U., BARTL, H., STEINBERG, R. & LAUX, G. 2016. Mobility behaviour and driving status of patients with mental disorders - an exploratory study. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 20, 40-6.
- BRUNNAUER, A., GEIGER, E., LAUX, G., GLASER, T., SOYKA, M. & MÖLLER, H.-J. 2005. Fahrsimulation und psychomotorische Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten Ergebnisse einer klinischen Untersuchung mit Flupentixol, Risperidon und Haloperidol. *Psychopharmakotherapie*, 12, 91-96.
- BRUNNAUER, A., HERPICH, F., ZWANZGER, P. & LAUX, G. 2021. Driving Performance Under Treatment of Most Frequently Prescribed Drugs for Mental Disorders: A Systematic Review of Patient Studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24, 679-693.
- BRUNNAUER, A. & LAUX, G. 2012. Driving ability under sertindole. *Pharmacopsychiatry*, 45, 47-50.
- BRUNNAUER, A. & LAUX, G. 2015. Fahrtüchtigkeit und psychische Erkrankung. In: MÖLLER HJ., LAUX G & KAPFHAMMER HP. (Hrsg.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, Springer Reference Medizin.
- BRUNNAUER, A., LAUX, G., GEIGER, E. & MÖLLER, H. J. 2004. The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol*, 24, 155-60.
- BRUNNAUER, A., LAUX, G., GEIGER, E., SOYKA, M. & MÖLLER, H. J. 2006. Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry*, 67, 1776-81.
- BRUNNAUER, A., LAUX, G. & ZWICK, S. 2009. Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 259, 483-489.
- BRUNNAUER, A., WIDDER, B. & LAUX, G. 2014. Grundlagen der Fahreignungsbeurteilung bei neurologischen und psychischen Erkrankungen. *Nervenarzt*, 85, 805-10.
- BRYANT, N. L., BUCHANAN, R. W., VLADAR, K., BREIER, A. & ROTHMAN, M. 1999. Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry*, 156, 603-9.

- BUCHANAN, R. W., HOLSTEIN, C. & BREIER, A. 1994. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry*, 36, 717-25.
- BUNDESÄRZTEKAMMER. 2018. *(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 –*) in der Fassung der Beschlüsse des 121. Deutschen Ärztetages 2018 in Erfurt geändert durch Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer am 14.12.2018* [Internet]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO-AE.pdf [zitiert am: 7.11.2019].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2019a. *Strafgesetzbuch (StGB) § 203 Verletzung von Privatgeheimnissen* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/stgb/__203.html [zitiert am: 7.11.2019].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2019b. *Straßenverkehrsgesetz (StVG) § 2 Fahrerlaubnis und Führerschein* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/stvg/__2.html [zitiert am: 7.11.2019].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2019c. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV) § 2 Eingeschränkte Zulassung* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/__2.html [zitiert am: 7.11.2019].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2019d. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV) Anlage 4 (zu den §§ 11, 13 und 14) Eignung und bedingte Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/anlage_4.html?fbclid=IwAR1jErmilmSOV9qSNq0IFD8AQ28tWu0JV9CzptR6e-oo_8YjsMJRi_AINw [zitiert am: 23.10.2019].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2020a. *Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) § 630e Aufklärungspflichten* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/__630e.html [zitiert am: 17.12.2020].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2020b. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV) § 11 Eignung* [Internet]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/__11.html [zitiert am: 17.12.2020].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2020c. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV) Anlage 4a (zu § 11 Absatz 5) Grundsätze für die Durchführung der Untersuchungen und die Erstellung der Gutachten* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/anlage_4a.html [zitiert am: 17.12.2020].
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. 2020d. *Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung - FeV) Anlage 5* [Internet]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/fev_2010/anlage_5.html [zitiert am: 15.12.2020].
- CARRIÓN, R. E., GOLDBERG, T. E., MCLAUGHLIN, D., AUTHER, A. M., CORRELL, C. U. & CORNBLATT, B. A. 2011. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*, 168, 806-13.

- CESKOVA, E., PRIKRYL, R., LIBIGER, J., SVANCARA, J. & JARKOVSKY, J. 2015. Gender differences in the treatment of first-episode schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Schizophr Res*, 169, 303-307.
- CHAN, J. & SWEETING, M. 2007. Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol*, 21, 657-64.
- CHARLTON, J. L., KOPPEL, S., ODELL, M., DEVLIN, A., LANGFORD, J., O'HARE, M., KOPINATHAN, C., ANDREA, D., SMITH, G., KHODR, B., EDQUIST, J., MUIR, C. & SCULLY, M. 2010. *Influence of chronic illness on crash involvement of motor vehicle drivers: 2nd edition* [Internet]. Monash University Accident Research Centre. URL: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0008/216386/Influence-of-chronic-illness-on-crash-involvement-of-motor-vehicle-drivers-2nd-edition.pdf [zitiert am: 23.10.2019].
- CHOI, M., LOHMAN, M. C. & MEZUK, B. 2014. Trajectories of cognitive decline by driving mobility: evidence from the Health and Retirement Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29, 447-53.
- COOK, B. & HOOGENBOOM, G. 2004. Combined use of amisulpride and clozapine for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Australas Psychiatry*, 12, 74-6.
- CORRELL, C. U. 2020. Pharmakotherapie der Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 91, 34-42.
- CORRELL, C. U., FREDERICKSON, A. M., KANE, J. M. & MANU, P. 2007. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*, 89, 91-100.
- CORRELL, C. U. & GALLEGU, J. A. 2012. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*, 35, 661-81.
- CORRELL, C. U., RUBIO, J. M., INCZEDY-FARKAS, G., BIRNBAUM, M. L., KANE, J. M. & LEUCHT, S. 2017. Efficacy of 42 Pharmacologic Cotreatment Strategies Added to Antipsychotic Monotherapy in Schizophrenia: Systematic Overview and Quality Appraisal of the Meta-analytic Evidence. *JAMA Psychiatry*, 74, 675-684.
- CORRELL, C. U., RUMMEL-KLUGE, C., CORVES, C., KANE, J. M. & LEUCHT, S. 2009. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*, 35, 443-57.
- CORRELL, C. U. & SCHOOLER, N. R. 2020. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16, 519-534.
- CORRELL, C. U., SHAIKH, L., GALLEGU, J. A., NACHBAR, J., OLSHANSKIY, V., KISHIMOTO, T. & KANE, J. M. 2011. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res*, 131, 58-62.
- DGPPN. 2019. *S3-Leitlinie Schizophrenie. Kurzfassung, Version 1.0, Stand: 15.03.2019* [Internet]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html> [zitiert am: 13.03.2020].
- DICKINSON, D., RAMSEY, M. E. & GOLD, J. M. 2007. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 532-42.

- DILLING, H., MOMBOUR, W. & SCHMIDT, M. H. (Hrsg.) 2000. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- DOBBS, B. M. 2005. Medical Conditions and Driving: A Review of the Scientific Literature (1960 - 2000). Washington DC: National Highway and Traffic Safety Administration, Association for the Advancement of Automotive Medicine. 1-153.
- DOLD, M., LI, C., GILLIES, D. & LEUCHT, S. 2013. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23, 1023-33.
- EDLUND, M. J., CONRAD, C. & MORRIS, P. 1989. Accidents among schizophrenic outpatients. *Compr Psychiatry*, 30, 522-6.
- EDWARDS, J. D., BART, E., O'CONNOR, M. L. & CISSELL, G. 2010. Ten years down the road: predictors of driving cessation. *Gerontologist*, 50, 393-9.
- EDWARDS, J. D., LUNSMAN, M., PERKINS, M., REBOK, G. W. & ROTH, D. L. 2009. Driving cessation and health trajectories in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64, 1290-5.
- EELKEMA, R. C., BROSSEAU, J., KOSHNIK, R. & MCGEE, C. 1970. A statistical study on the relationship between mental illness and traffic accidents - a pilot study. *Am J Public Health Nations Health*, 60, 459-69.
- FALKAI, P., SCHENNACH, R., LINCOLN, T., SCHAUB, A. & HASAN, A. 2017. Schizophrene Psychosen. In: MÖLLER, H.-J., LAUX, G. & KAPFHAMMER, H.-P. (Hrsg.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, Springer Reference Medizin.
- FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F., MÖLLER, H.-J. & WFSBP TASK FORCE ON TREATMENT GUIDELINES FOR SCHIZOPHRENIA. 2006. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 5-40.
- FIORAVANTI, M., BIANCHI, V. & CINTI, M. E. 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12, 64.
- FREUDENREICH, O. & GOFF, D. 2002. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 323-330.
- FUERMAIER, A. B. M., PIERSMA, D., HUNTJENS, R. J. C., DE WAARD, D., WESTERMANN, C., BOSSERT, M., LANGE, K. W., WEISBROD, M., BRUGGEMAN, R., ASCHENBRENNER, S. & TUCHA, O. 2019. Simulated car driving and its association with cognitive abilities in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 204, 171-177.
- FULTON, J., POPOVETSKY, G., JACOBY, J. L., HELLER, M. B. & REED, J. 2006. The effect of IM droperidol on driving performance. *J Med Toxicol*, 2, 93-6.
- GALLING, B., ROLDÁN, A., HAGI, K., RIETSCHER, L., WALYZADA, F., ZHENG, W., CAO, X. L., XIANG, Y. T., ZINK, M., KANE, J. M., NIELSEN, J., LEUCHT, S. & CORRELL, C. U. 2017. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*, 16, 77-89.
- GEDDES, J., FREEMANTLE, N., HARRISON, P. & BEBBINGTON, P. 2000. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Bmj*, 321, 1371-1376.

- GERMAIN, S. A. S., KURTZ, M. M., PEARLSON, G. D. & ASTUR, R. S. 2004. Virtual driving in individuals with schizophrenia. *Annual Review of CyberTherapy and Telemedicine*, 2, 153-158.
- GOGOS, A., NEY, L. J., SEYMOUR, N., VAN RHEENEN, T. E. & FELMINGHAM, K. L. 2019. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *Br J Pharmacol*, 176, 4119-4135.
- GOGOS, A., SBISA, A. M., SUN, J., GIBBONS, A., UDAWELA, M. & DEAN, B. 2015. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *Int J Endocrinol*, 2015, 615356.
- GOLDBERG, T. E., GREENBERG, R. D., GRIFFIN, S. J., GOLD, J. M., KLEINMAN, J. E., PICKAR, D., SCHULZ, S. C. & WEINBERGER, D. R. 1993. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 162, 43-8.
- GOURZIS, P., KATRIVANOU, A. & BERATIS, S. 2002. Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 28, 415-29.
- GRABE, H. J., WOLF, T., GRÄTZ, S. & LAUX, G. 1999. The influence of clozapine and typical neuroleptics on information processing of the central nervous system under clinical conditions in schizophrenic disorders: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology*, 40, 196-201.
- GRÄCMANN, N. & ALBRECHT, M. 2018. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung Stand: 24. Mai 2018. In: BUNDESANSTALT FÜR STRAßENWESEN (Hrsg.) *Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit*. Bergisch Gladbach. Heft M 115. 1-139.
- GREEN, M. F., KERN, R. S., BRAFF, D. L. & MINTZ, J. 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26, 119-36.
- GREEN, M. F., KERN, R. S. & HEATON, R. K. 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72, 41-51.
- GRÜBEL-MATHYL, U. 1987. Wirkung von Neuroleptika auf relevante Aspekte der Fahrtüchtigkeit bei schizophrenen Patienten. In: BUNDESANSTALT FÜR STRAßENWESEN BEREICH UNFALLFORSCHUNG (Hrsg.) *Forschungsberichte der Bundesanstalt für Straßenwesen*. Bergisch Gladbach.
- GUY, W. 1976. 028 CGI Clinical Global Impressions. *ECDEU ASSESSMENT MANUAL FOR PSYCHOPHARMACOLOGY Revised*. Rockville (Maryland): National Institute of Mental Health.
- HÄFNER, H., RIECHER-RÖSSLER, A., AN DER HEIDEN, W., MAURER, K., FÄTKENHEUER, B. & LÖFFLER, W. 1993. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med*, 23, 925-40.
- HARO, J., KAMATH, S., OCHOA, S., NOVICK, D., RELE, K., FARGAS, A., RODRÍGUEZ, M., RELE, R., ORTA, J., KHARBENG, A., ARAYA, S., GERVIN, M., ALONSO, J., MAVREAS, V., LAVRENTZOU, E., LIONTOS, N., GREGOR, K. & JONES, P. B. 2003. The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 16-23.
- HASAN, A., FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F., THIBAUT, F. & MÖLLER, H. J. 2013. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia

- and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*, 14, 2-44.
- HASHIMOTO, Y., UNO, J., MIWA, T., KURIHARA, M., TANIFUJI, H. & TENSHO, M. 2012. Effects of antipsychotic polypharmacy on side-effects and concurrent use of medications in schizophrenic outpatients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 66, 405-410.
- HEDENRUD, T. M., SVENSSON, S. A. & WALLERSTEDT, S. M. 2013. "Psychiatry is not a science like others" - a focus group study on psychotropic prescribing in primary care. *BMC Fam Pract*, 14, 115-121.
- HEINRICHS, R. W. & ZAKZANIS, K. K. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-45.
- HEINZ, A. 2000. Dopaminhypothese der Schizophrenien Neue Befunde für eine alte Theorie. *Der Nervenarzt*, 71, 54-57.
- HERRERA-GÓMEZ, F., GUTIERREZ-ABEJÓN, E. & ÁLVAREZ, F. J. 2019. Antipsychotics in the general population and the driver population: comparisons from a population-based registry study. *Int Clin Psychopharmacol*, 34, 184-188.
- HOBİ, V., KIELHOLZ, P. & GILSDORF, U. 1981. How capable of driving are hospitalized psychiatric patients under psycho-active drug therapy? *Journal of International Medical Research*, 9, 434-447.
- HOFF, A. L., SAKUMA, M., WIENEKE, M., HORON, R., KUSHNER, M. & DELISI, L. E. 1999. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156, 1336-41.
- HOFF, A. L., SVETINA, C., SHIELDS, G., STEWART, J. & DELISI, L. E. 2005. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*, 78, 27-34.
- HORAN, W. P., GREEN, M. F., DEGROOT, M., FISKE, A., HELLEMANN, G., KEE, K., KERN, R. S., LEE, J., SERGI, M. J., SUBOTNIK, K. L., SUGAR, C. A., VENTURA, J. & NUECHTERLEIN, K. H. 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull*, 38, 865-72.
- HOUTHOOFD, S. A., MORRENS, M. & SABBE, B. G. 2008. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther*, 30, 1565-89.
- HUBER, G. 1997. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 28, 177-185.
- INFAS, DLR, IVT & INFAS 360. 2018. Mobilität in Deutschland (im Auftrag des BMVI). Bonn, Berlin.
- IVERSEN, T. S. J., STEEN, N. E., DIESET, I., HOPE, S., MØRCH, R., GARDSJORD, E. S., JØRGENSEN, K. N., MELLE, I., ANDREASSEN, O. A., MOLDEN, E. & JÖNSSON, E. G. 2018. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life - Impact of gender and polypharmacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 82, 263-271.
- JOUKAMAA, M., HELIÖVAARA, M., KNEKT, P., AROMAA, A., RAITASALO, R. & LEHTINEN, V. 2006. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 122-127.
- KAGERER, S., WINTER, C., MÖLLER, H. J. & SOYKA, M. 2003. Effects of haloperidol and atypical neuroleptics on psychomotor performance and driving ability in schizophrenic patients. Results from an experimental study. *Neuropsychobiology*, 47, 212-8.
- KASPER, S., SACHS, G.-M., BACH, M., ERFURTH, A., FREY, R., FRUHWÜRTH, G., GERETSEGGER, C., GÖßLER, R., HOFER, A., JAGSCH, C., KAPFHAMMER,

- H.-P., KIENBACHER, C., KLIER, C., LEHOFER, M., MARKSTEINER, J., MILLER-REITER, E., PSOTA, G., RADOS, C., RAINER, M., WILLEIT, M. & WINDHAGER, E. 2016. Schizophrenie Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2016. *CliniCum neuropsych*, Sonderausgabe November 2016.
- KEEFE, R. S., SEIDMAN, L. J., CHRISTENSEN, B. K., HAMER, R. M., SHARMA, T., SITSKOORN, M. M., ROCK, S. L., WOOLSON, S., TOHEN, M., TOLLEFSON, G. D., SANGER, T. M., LIEBERMAN, J. A. & HGDH RESEARCH GROUP. 2006a. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 59, 97-105.
- KEEFE, R. S., SILVA, S. G., PERKINS, D. O. & LIEBERMAN, J. A. 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25, 201-22.
- KEEFE, R. S., YOUNG, C. A., ROCK, S. L., PURDON, S. E., GOLD, J. M., BREIER, A. & HGGN STUDY GROUP. 2006b. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res*, 81, 1-15.
- KENDLER, K. S., GRUENBERG, A. M. & KINNEY, D. K. 1994. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 456-68.
- KERN, R. S., GREEN, M. F., MARSHALL, B. D., JR., WIRSHING, W. C., WIRSHING, D., MCGURK, S. R., MARDER, S. R. & MINTZ, J. 1999. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull*, 25, 223-32.
- KETY, S. S., WENDER, P. H., JACOBSEN, B., INGRAHAM, L. J., JANSON, L., FABER, B. & KINNEY, D. K. 1994. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 442-55.
- KIM, S. W., SHIN, I. S., KIM, J. M., LEE, S. H., LEE, Y. H., YANG, S. J. & YOON, J. S. 2009. Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 24, 565-73.
- KIRKBRIDE, J. B., FEARON, P., MORGAN, C., DAZZAN, P., MORGAN, K., TARRANT, J., LLOYD, T., HOLLOWAY, J., HUTCHINSON, G., LEFF, J. P., MALLETT, R. M., HARRISON, G. L., MURRAY, R. M. & JONES, P. B. 2006. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 250-8.
- KISHIMOTO, T., WATANABE, K., UCHIDA, H., MIMURA, M., KANE, J. M. & CORRELL, C. U. 2013. Antipsychotic polypharmacy: a Japanese survey of prescribers' attitudes and rationales. *Psychiatry Res*, 209, 406-11.
- KRAFTFAHRT-BUNDESAMT. 2019. *Bestand an allgemeinen Fahrerlaubnissen im ZFER am 1. Januar in den Jahren 2010 bis 2019 nach Fahrerlaubnisklassen* [Internet]. URL: https://www.kba.de/DE/Statistik/Kraftfahrer/Fahrerlaubnisse/Fahrerlaubnisbestand/fe_b_z_1.html?nn=652036 [zitiert am: 29.08.2019].
- KRATZ, T. & DIFENBACHER, A. 2019. Psychopharmacological Treatment in Older People: Avoiding Drug Interactions and Polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 508-518.

- LAUX, G. & DIETMAIER, O. 2012. *Praktische Psychopharmakotherapie*, München, Urban & Fischer Elsevier.
- LAWLOR-SAVAGE, L. & GOGHARI, V. M. 2014. Working memory training in schizophrenia and healthy populations. *Behav Sci (Basel)*, 4, 301-19.
- LEE, M. A., THOMPSON, P. A. & MELTZER, H. Y. 1994. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 55 Suppl B, 82-7.
- LEE, S. M., CHOU, Y. H., LI, M. H., WAN, F. J. & YEN, M. H. 2007. Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naïve schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1101-7.
- LEUCHT, S., CIPRIANI, A., SPINELLI, L., MAVRIDIS, D., ÖREY, D., RICHTER, F., SAMARA, M., BARBUI, C., ENGEL, R. R. & GEDDES, J. R. 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382, 951-962.
- LI, A. W. Y., HUI, C. L. M., LEE, E. H. M., CHANG, W. C., CHAN, S. K. W. & CHEN, E. Y. H. 2019. Gender differences in correlates of cognition in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*, 271, 412-420.
- LIEBERMAN, J. A. 1993. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a review of compounds in use and development. *The British Journal of Psychiatry*, 163, 7-18.
- LIN, C. H., WANG, F. C., LIN, S. C., HUANG, Y. H., CHEN, C. C. & LANE, H. Y. 2013. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*, 28, 267-74.
- LIN, S. K. 2020. Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or a Fashion? *Int J Neuropsychopharmacol*, 23, 125-131.
- LINDENMAYER, J. P., CZOBOR, P., ALPHS, L., NATHAN, A. M., ANAND, R., ISLAM, Z., CHOU, J. C. & INTERSEPT STUDY GROUP. 2003. The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. *Schizophr Res*, 63, 161-70.
- LINDENMAYER, J. P., KHAN, A., ISKANDER, A., ABAD, M. T. & PARKER, B. 2007. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 68, 368-79.
- MACLEOD, K. E., SATARIANO, W. A. & RAGLAND, D. R. 2014. The Impact of Health Problems on Driving Status among Older Adults. *J Transp Health*, 1, 86-94.
- MALANDAIN, L., THIBAUT, F., GRIMALDI-BENSOUDA, L., FALISSARD, B., ABENHAÏM, L. & NORDON, C. 2018. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: Results from a nationwide cohort study. *Schizophr Res*, 192, 213-218.
- MARIE DIT ASSE, L., FABRIGOULE, C., HELMER, C., LAUMON, B. & LAFONT, S. 2014. Automobile driving in older adults: factors affecting driving restriction in men and women. *J Am Geriatr Soc*, 62, 2071-8.
- MARSHALL, S. C. 2008. The role of reduced fitness to drive due to medical impairments in explaining crashes involving older drivers. *Traffic Inj Prev*, 9, 291-8.
- MASNOON, N., SHAKIB, S., KALISCH-ELLETT, L. & CAUGHEY, G. E. 2017. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*, 17, 230.
- MASOPUST, J., TUMA, I. & LIBIGER, J. 2008. Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment. *Neuro Endocrinol Lett*, 29, 435-7.
- MATTILA, M. J., PATAT, A., SEPPÄLÄ, T., KALSKA, H., JALAVA, M. L., VANAKOSKI, J. & LAVANANT, C. 1996. Single oral doses of amisulpride do not enhance the

- effects of alcohol on the performance and memory of healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 51, 161-6.
- MATTILA, M. J., VANAKOSKI, J., MATTILA-EVENDEN, M. E. & KARONEN, S. L. 1994. Suriclone enhances the actions of chlorpromazine on human psychomotor performance but not on memory or plasma prolactin in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 46, 215-20.
- MAUCHER, I. V. 2020. *Antipsychotika* [Internet]. URL: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/antipsychotika> [zitiert am: 14.10.2020].
- MCGRATH, J., SAHA, S., CHANT, D. & WELHAM, J. 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76.
- MCGURK, S. R. 1999. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 12, 24-9.
- MELTZER, H. Y. 1999. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 3, 3-7.
- MENDREK, A. 2007. Reversal of normal cerebral sexual dimorphism in schizophrenia: evidence and speculations. *Med Hypotheses*, 69, 896-902.
- MENDREK, A. & MANCINI-MARİE, A. 2016. Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 67, 57-78.
- MESSER, T., TILTSCHER, C. & SCHMAUß, M. 2016. Behandlung der Schizophrenie. In: MESSER, T. & SCHMAUß, M. (Hrsg.) *Polypharmazie in der Behandlung psychischer Erkrankungen*. Wien: Springer-Verlag.
- MESSIAS, E., CHEN, C. Y. & EATON, W. W. 2007. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*, 30, 323-38.
- MEZUK, B. & REBOK, G. W. 2008. Social integration and social support among older adults following driving cessation. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 63, 298-303.
- MITSONIS, C. I., DIMOPOULOS, N. P., MITROPOULOS, P. A., KARARIZOU, E. G., KATSA, A. N., TSAKIRIS, F. E. & KATSANOU, M. N. 2007. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 373-7.
- MIYAMOTO, S., DUNCAN, G. E., MARX, C. E. & LIEBERMAN, J. A. 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10, 79-104.
- MOJTABAI, R. & OLFSON, M. 2010. National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 67, 26-36.
- MÖLLER, H. J. 2000. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry*, 1, 204-14.
- MOORE, T. A., BUCHANAN, R. W., BUCKLEY, P. F., CHILES, J. A., CONLEY, R. R., CRISMON, M. L., ESSOCK, S. M., FINNERTY, M., MARDER, S. R., MILLER, D. D., MCEVOY, J. P., ROBINSON, D. G., SCHOOLER, N. R., SHON, S. P., STROUP, T. S. & MILLER, A. L. 2007. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*, 68, 1751-62.
- NARR, K. L., THOMPSON, P. M., SHARMA, T., MOUSSAI, J., BLANTON, R., ANVAR, B., EDRIS, A., KRUPP, R., RAYMAN, J., KHALEDY, M. & TOGA, A. W. 2001. Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. *Biol Psychiatry*, 50, 84-97.
- NASRALLAH, H. A. 2008. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*, 13, 27-35.

- NEUWIRTH, W. & BENESCH, M. 2011. Wiener Testsystem Manual Determinationstest Kurzbezeichnung DT Version 34. Mödling: Schuhfried GmbH.
- NUECHTERLEIN, K. H. & DAWSON, M. E. 1984. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull*, 10, 160-203.
- NUECHTERLEIN, K. H., SUBOTNIK, K. L., GREEN, M. F., VENTURA, J., ASARNOW, R. F., GITLIN, M. J., YEE, C. M., GRETCHEN-DOORLY, D. & MINTZ, J. 2011. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37 Suppl 2, S33-40.
- OJEDA, N., PEÑA, J., SÁNCHEZ, P., ELIZAGÁRATE, E. & EZCURRA, J. 2008. Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 101, 225-33.
- OJEDA, N., PEÑA, J., SCHRETLEN, D. J., SÁNCHEZ, P., ARETOULI, E., ELIZAGÁRATE, E., EZCURRA, J. & GUTIÉRREZ, M. 2012. Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophr Res*, 135, 72-8.
- ORTIZ-ORENDAIN, J., CASTIELLO-DE OBESO, S., COLUNGA-LOZANO, L. E., HU, Y., MAAYAN, N. & ADAMS, C. E. 2017. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, Cd009005.
- PALMER, B. W., HEATON, R. K., GLADSJO, J. A., EVANS, J. D., PATTERSON, T. L., GOLSHAN, S. & JESTE, D. V. 2002. Heterogeneity in functional status among older outpatients with schizophrenia: employment history, living situation, and driving. *Schizophr Res*, 55, 205-15.
- PAREKH, V. 2019. Psychoactive drugs and driving. *Aust Prescr*, 42, 182-185.
- PERÄLÄ, J., SUVISAARI, J., SAARNI, S. I., KUOPPASALMI, K., ISOMETSÄ, E., PIKOLA, S., PARTONEN, T., TUULIO-HENRIKSSON, A., HINTIKKA, J., KIESEPPÄ, T., HÄRKÄNEN, T., KOSKINEN, S. & LÖNNQVIST, J. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 19-28.
- PEREIRA, F. S., YASSUDA, M. S., OLIVEIRA, A. M. & FORLENZA, O. V. 2008. Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 20, 1104-15.
- PICKAR, D., VINIK, J. & BARTKO, J. J. 2008. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS One*, 3, e3150.
- PRIELER, J. 2012. Wiener Testsystem Manual RT Reaktionstest Version 32 - Revision 1. Mödling: Schuhfried GmbH.
- PURDON, S. E., JONES, B. D., STIP, E., LABELLE, A., ADDINGTON, D., DAVID, S. R., BREIER, A. & TOLLEFSON, G. D. 2000. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 249-58.
- RAGLAND, D. R., SATARIANO, W. A. & MACLEOD, K. E. 2005. Driving cessation and increased depressive symptoms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60, 399-403.
- RAPOPORT, J. L., GIEDD, J. N. & GOGTAY, N. 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, 17, 1228-38.
- REICHENBERG, A., HARVEY, P. D., BOWIE, C. R., MOJTABAI, R., RABINOWITZ, J., HEATON, R. K. & BROMET, E. 2009. Neuropsychological function and

- dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*, 35, 1022-9.
- RÉMILLARD, S., POURCHER, E. & COHEN, H. 2008. Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 14, 110-8.
- RÉTHELYI, J. M., CZOBOR, P., POLGÁR, P., MERSICH, B., BÁLINT, S., JEKKELE, E., MAGYAR, K., MÉSZÁROS, A., FÁBIÁN, A. & BITTER, I. 2012. General and domain-specific neurocognitive impairments in deficit and non-deficit schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262, 107-15.
- RITTMANNNSBERGER, H. 2008. Kombinationstherapie mit Antipsychotika: Wie ist die Evidenz? *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 9, 33-41.
- ROCHA, F. L. & HARA, C. 2006. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30, 1167-9.
- RUND, B. R. 2002. [Neurocognitive deficits in schizophrenia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 122, 2019-22.
- RUND, B. R., SUNDET, K., ASBJØRNSSEN, A., EGELAND, J., LANDRØ, N. I., LUND, A., RONESS, A., STORDAL, K. I. & HUGDAHL, K. 2006. Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand*, 113, 350-9.
- SABLIER, J., STIP, E. & FRANCK, N. 2009. [Cognitive remediation and cognitive assistive technologies in schizophrenia]. *Encephale*, 35, 160-7.
- SCHAEFER, J., GIANGRANDE, E., WEINBERGER, D. R. & DICKINSON, D. 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res*, 150, 42-50.
- SCHMITT, A., FALKAI, P. & SCHULZE, T. G. 2020. Ätiologie und Pathogenese. In: FALKAI, P. & HASAN, A. (Hrsg.) *Praxishandbuch Schizophrenie: Diagnostik–Therapie–Versorgungsstrukturen*. München: Elsevier GmbH.
- SCHMITT, A., MALCHOW, B., HASAN, A. & FALKAI, P. 2014. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci*, 8, 19.
- SCHUHFRIED, G. 2011. Wiener Testsystem Manual adaptiver tachistoskopischer Verkehrsauffassungs-Test Version 22 - Version 1. Mödling: Schuhfried GmbH.
- SCHULZE, H., SCHUMACHER, M., URMEEW, R., AUERBACH, K., ALVAREZ, J., BERNHOFT, I. M., DE GIER, H. D. G., HAGENZIEKER, M., HOUWING, S., KNOCHÉ, A., PILGERSTORFER, M. & ZLENDER, B. 2012. Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe — findings from the DRUID project. *DRUID Thematic Papers*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- SEGMILLER, F. M. 2019. Schizophrenie und andere Psychosen (F2). In: LAUX, G., BRUNNAUER, A. & GRAW, M. (Hrsg.) *Fahreignung bei psychischen Erkrankungen*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Kirschbaum Verlag Bonn.
- SEGMILLER, F. M., BUSCHERT, V., LAUX, G., NEDOPIL, N., PALM, U., FURJANIC, K., ZWANZGER, P. & BRUNNAUER, A. 2017. Driving skills in unmedicated first- and recurrent-episode schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267, 83-88.
- SERNYAK, M. J. & ROSENHECK, R. 2004. Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *The Journal of clinical psychiatry*, 65, 1597-1600.
- SMITH, G. L., LARGE, M. M., KAVANAGH, D. J., KARAYANIDIS, F., BARRETT, N. A., MICHIE, P. T. & O'SULLIVAN, B. T. 1998. Further evidence for a deficit in switching attention in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 107, 390-8.

- SOMMER, I. E., BEGEMANN, M. J., TEMMERMAN, A. & LEUCHT, S. 2012. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull*, 38, 1003-11.
- SOYKA, M., DITERT, S., KAGERER-VOLK, S. & SOYKA, M. 2014. Fahrtauglichkeit bei Abhängigkeitserkrankungen und Schizophrenie. *Nervenarzt*, 85, 816-21.
- SOYKA, M., DITERT, S., SCHÄFER, M., GARTENMAIER, A., LAUX, G., WINTER, C. & MÖLLER, H. 2001. Psychomotor performance under neuroleptic treatment in schizophrenia. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12, 49-53.
- SOYKA, M., WINTER, C., KAGERER, S., BRUNNAUER, M., LAUX, G. & MÖLLER, H. J. 2005. Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *J Psychiatr Res*, 39, 101-8.
- SPEARING, M. K., POST, R. M., LEVERICH, G. S., BRANDT, D. & NOLEN, W. 1997. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry research*, 73, 159-171.
- SRISURAPANONT, M., SUTTAJIT, S., MANEETON, N. & MANEETON, B. 2015. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Psychiatr Res*, 62, 38-47.
- STAMM, R. & BÜHLER, K. E. 2001. Vulnerabilitätskonzepte bei psychischen Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69, 300-309.
- STILO, S. A. & MURRAY, R. M. 2010. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 305-15.
- STONE, M., GABRIELI, J. D., STEBBINS, G. T. & SULLIVAN, E. V. 1998. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12, 278-88.
- TAMMINGA, C. A. & HOLCOMB, H. H. 2005. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry*, 10, 27-39.
- TAYLOR, D. M., SMITH, L., GEE, S. H. & NIELSEN, J. 2012. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 125, 15-24.
- TIENARI, P., WYNNE, L. C., LÄKSY, K., MORING, J., NIEMINEN, P., SORRI, A., LAHTI, I. & WAHLBERG, K. E. 2003. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 1587-94.
- TOTO, S., GROHMANN, R., BLEICH, S., FRIELING, H., MAIER, H. B., GREIL, W., CORDES, J., SCHMIDT-KRAEPELIN, C., KASPER, S., STÜBNER, S., DEGNER, D., DRUSCHKY, K., ZINDLER, T. & NEYAZI, A. 2019. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 22, 560-573.
- VAA, T. 2003. Impairments, diseases, age and their relative risks of accident involvement: Results from meta-analysis. Oslo, Norwegen: Institute of Transport Economics. 1-48.
- VAN OS, J. & MARCELIS, M. 1998. The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, 32, 127-135.
- VILA-RODRIGUEZ, F., OCHOA, S., AUTONELL, J., USALL, J. & HARO, J. M. 2011. Complex interaction between symptoms, social factors, and gender in social functioning in a community-dwelling sample of schizophrenia. *Psychiatr Q*, 82, 261-74.

- VITA, A. & BARLATI, S. 2018. Recovery from schizophrenia: is it possible? *Curr Opin Psychiatry*, 31, 246-255.
- WAGNER, M. & KARNER, T. 2011. Wiener Testsystem Manual Cognitrone Kurzbezeichnung COG Version 42. Mödling: Schuhfried GmbH.
- WALLER, J. A. 1965. Chronic medical conditions and traffic safety: review of the California experience. *N Engl J Med*, 273, 1413-20.
- WEIH, M., BACHMEIER, C., DEGIRMENCI, Ü., SOJER, R., KREIL, S., THÜRAUF, N., PROKOSCH, H.-U., HIEMKE, C. & KORNHUBER, J. 2011. Datenbankgestützte Prüfung von möglichen Psychopharmakainterventionen nach Entlassung aus stationärem Aufenthalt. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 79, 92-6.
- WHITEFORD, H. A., DEGENHARDT, L., REHM, J., BAXTER, A. J., FERRARI, A. J., ERSKINE, H. E., CHARLSON, F. J., NORMAN, R. E., FLAXMAN, A. D., JOHNS, N., BURSTEIN, R., MURRAY, C. J. & VOS, T. 2013. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382, 1575-86.
- WOODBERRY, K. A., GIULIANO, A. J. & SEIDMAN, L. J. 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165, 579-87.
- WYLIE, K. R., THOMPSON, D. J. & WILDGUST, H. J. 1993. Effects of depot neuroleptics on driving performance in chronic schizophrenic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 910-3.
- ZHANG, B., HAN, M., TAN, S., DE YANG, F., TAN, Y., JIANG, S., ZHANG, X. & HUANG, X. F. 2017. Gender differences measured by the MATRICS consensus cognitive battery in chronic schizophrenia patients. *Sci Rep*, 7, 11821.
- ZHANG, B. H., HAN, M., ZHANG, X. Y., HUI, L., JIANG, S. R., YANG, F. D., TAN, Y. L., WANG, Z. R., LI, J. & HUANG, X. F. 2015. Gender differences in cognitive deficits in schizophrenia with and without diabetes. *Compr Psychiatry*, 63, 1-9.
- ZIEGENBEIN, M., WITTMANN, G. & KROPP, S. 2006. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig*, 26, 117-24.
- ZINK, M., KNOPF, U., HENN, F. A. & THOME, J. 2004. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia--case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry*, 37, 26-31.
- ZUBIN, J. 1985. Negative symptoms: Are they indigenous to schizophrenia? *Schizophrenia bulletin*, 11, 461-470.
- ZUBIN, J. & SPRING, B. 1977. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 86, 103-126.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Symptome bei Schizophrenie	12
Tabelle 2: Literaturübersicht Antipsychotika und Fahrsicherheit.....	27
Tabelle 3: Soziodemographische, klinische und fahranamnestiche Daten der Behandlungsgruppen (n=110)	50
Tabelle 4: Anzahl der Psychopharmaka in den Behandlungsgruppen (n=110)	54
Tabelle 5: Einfluss verschiedener Variablen auf den IPP	56
Tabelle 6: Ergebnisse in den Leistungsbereichen aufgeteilt nach den einzelnen Behandlungsgruppen	57
Tabelle 7: Behandlungsgruppen nach Anzahl der Psychopharmaka	60
Tabelle 8: Ergebnisse in Leistungsbereichen aufgeteilt nach Anzahl der Psychopharmaka	62

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mono- oder Polytherapie mit Psychopharmaka im Jahr 2015 laut der AMSP-Studie (adaptiert nach Toto et al. (2019))	16
Abbildung 2: Untersuchungsablauf (eigene Darstellung)	45
Abbildung 3: IPP in den Behandlungsgruppen (eigene Darstellung)	55
Abbildung 4: IPP nach Anzahl der Psychopharmaka (eigene Darstellung)	61

12 Abkürzungsverzeichnis

AMSP Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

ATAVT adaptiver tachistokopischer Verkehrsauffassungstest

BGB Bürgerliches Gesetzbuch

BPRS Brief Psychiatric Rating Scale

CGI clinical global impression

COG Cognitrone

DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DRUID Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe

DT Determinationstest

FeV Fahrerlaubnisverordnung

FGAs first generation antipsychotics

IBM International Business Machines Corporation

ICD International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

infas Institut für angewandte Sozialwissenschaft

IPP Index of Psychomotor Performance

LMU Ludwig-Maximilians-Universität

MANCOVA multivariate CoVarianzanalyse

MBO-Ä (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte

MW Mittelwert

PP Psychopharmaka

RT Reaktionstest

SD Standardabweichung

SGAs second generation antipsychotics

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

StGB Strafgesetzbuch

StVG Straßenverkehrsgesetz

THC Tetrahydrocannabinol

WTS WIENER Testsystem

ZNS Zentralnervensystem

13 Anhang

Anhang 1: Beispiel eines Anamnesebogens

siehe nächste Seite

VERKEHRSSPEZIFISCHE ANAMNESE **FAHRTAUGLICHKEITSSPRECHSTUNDE LMU/NUßBAUMSTRASSE**

*Datum _____

I. Soziodemographische Daten

*Name: _____

*Geb.-Datum: _____

Alter: _____

*Vorname: _____

Geschlecht:

☐ 1 männlich

☐ 2 weiblich

*Behandelnder Arzt:

Familienstand:

☐ 1 ledig

☐ 2 verheiratet/Partner.

☐ 3 geschieden/getrennt

☐ 4 verwitwet

Höchster Schulabschluss:

☐ 1 ohne Abschluss

☐ 2 Volks-/Hauptschule

☐ 3 mittlere Reife

☐ 4 Abitur

☐ 5 (Fach-)Hochschule

Derzeitige Tätigkeit:

☐ 1 Vollzeit

☐ 2 Teilzeit

☐ 3 in Ausbildung

☐ 4 Hausfrau/-mann

☐ 5 Rentner/in

☐ 6 arbeitslos

Ausgeübter Beruf:

II. Klinische Daten

Erstdiagnosen (ICD):

F _____.

F _____.

F _____.

Erstmanifestation: _____

Krankheitsdauer: _____

Relevante somatische Erkrankungen:

Visuelle Beeinträchtigung:

☐ 1 ja _____

☐ 2 nein

Bisherige stationär-psychiatrische Aufenthalte:

Medikation

(unter steady-state Bedingungen, d.h. > 5 Tage konstante Dosis):

Psychopharmaka	Tagesdosis	Tage konst. Dosis	oral	i.m	i.v.	Depot	Besonderheiten

Nebenwirkungen:

☐ 1 ja

☐ 2 nein

Wenn ja, welche:

Sonstige Medikamente:

CGI-Wert: _____

HAMD 17: _____ bzw. PANSS: _____

III. Fahrnamnestische Daten

Vorwiegende Nutzung des Pkws:

☐ 1 privat

☐ 2 beruflich

☐ 3 Sonstiges

Berufskraftfahrer:

☐ 1 ja

☐ 2 nein

Fahrkarenzen:

☐ 1 ja _____

☐ 2 nein

Fahrpraxis (Jahren) _____

Kilometer/Jahr _____

Verwarnungen/Bußen/Strafzettel:

☐ 1 Vorfahrt-/Vorrangnahme

☐ 2 Abbiegen, Wenden, Rückwärtsfahren, Ein- und Anfahren

☐ 3 Abstand

☐ 4 Falsches Verhalten ggü. Fußgängern

☐ 5 Nicht angepasste Geschwindigkeit

☐ 6 Falsche Straßenbenutzung

☐ 7 Überholen

☐ 8 Alkoholeinfluss

Unfälle:

☐ 1 keine Unfälle

☐ 2 Bagatellschaden _____

☐ 3 Personenschaden _____

Punkte in Flensburg:

☐ 1 ja _____

☐ 2 nein

Körperliche-/Bewegungseinschränkungen

☐ 1 ja _____

☐ 2 nein

Sonstige Auffälligkeiten:

☐ 1 ja _____

☐ 2 nein

* diese Daten wurden nicht in die Datenbank eingegeben

Anhang 2: Medikationen der Patienten

Proband	Medikation
1	Aripiprazol 15mg
2	Quetiapin ret 200mg
3	Clozapin 200mg
4	Olanzapin 5mg
5	Aripiprazol 2,5mg
6	Quetiapin 250mg
7	Risperidon 2mg
8	Risperdal 4mg
9	Olanzapin 25mg
10	Amisulprid 500mg
11	Clozapin 175mg
12	Abilify 5mg
13	Abilify 10mg
14	Amisulprid 200mg
15	Risperidon 4mg
16	Amisulprid 150mg
17	Olanzapin 25mg
18	Clozapin 150mg
19	Leponex 625mg, Haldol 8mg
20	Clozapin 400mg, Abilify 10mg
21	Quetiapin ret 400mg, Risperidon 6mg
22	Abilify 15mg, Quilonium ret 0,5-0-0
23	Clozapin 450mg, Aripiprazol 15mg
24	Aripiprazol 10mg, Olanzapin 15mg
25	Clozapin 225mg, Citalopram 20mg
26	Ergenyl Chrono 900mg, Seroquel Prolong 200mg
27	Olanzapin 20mg, Mirtazapin 45mg
28	Risperidon 6mg, Citalopram 20mg
29	Aripiprazol 15mg, Olanzapin 2,5mg
30	Risperidon 1mg, Olanzapin 5mg
31	Aripiprazol 10mg, Clozapin 150mg
32	Aripiprazol 10mg, Quetiapin ret 50mg
33	Olanzapin 20mg, Abilify 5mg
34	Leponex 750mg, Amisulprid 700mg
35	Risperdal consta 50mg/30, Aripiprazol 7,5mg
36	Prothipendyl 80mg, Clozapin 225mg

37	Valproat chrono 600mg, Quetiapin 150mg
38	Ergenyl chrono 1200mg, Seroquel prolonged 800mg
39	Quetiapin 600mg, Quilonium ret 2,5 Tbl
40	Valproat 900mg, Taxilan 200mg
41	Aripiprazol 20mg; Valproat 2500mg
42	Sertralin 200mg, Seroquel 500mg
43	Sertralin 50mg, Quetiapin 300mg, Lamotrigin 50mg
44	Mirtazapin 30mg, Venlafaxin 150mg, Quetiapin 300mg
45	Quetiapin ret 300mg, Quetiapin 300mg, Aripiprazol 10mg
46	Valproat 1500mg, Quilonum 2,5 Tbl, Olanzapin 25mg
47	Valproinsäure 450mg, Risperdon 6mg, Quilonum ret 900mg
48	Quetiapin 350mg, Abilify 7,5mg, Lithium 900mg
49	Clozapin 500mg, Pirenzepin 100mg, Haloperidol 10mg, Biperiden ret 4mg
50	Valproat ret 1200mg, Fluanxol 8mg, Paliperidon 100mg, Lithium 900mg
51	Imipramin 225mg, Olanzapin 20mg, Amisulprid 200mg, Quetiapin 100mg, Lorazepam 0,5mg
52	Mirtazapin 45mg, Olanzapin 15mg, Lorazepam 0,75mg, Escitalopram
53	Abilify 25mg, Risperidal 3mg, Bisperidon 2mg, Risperidal Consta 50mg/2 Wochen
54	Venlafaxin 225mg, Flupentixol 4mg, Dominal 60mg, Akineton 4mg
55	Olanzapin 20mg
56	Aripiprazol 10mg
57	Risperidon 5mg
58	Risperidon 4mg
59	Amisulprid 350mg
60	Xeplion 100mg alle 4 Wo
61	Quetiapin ret 150mg
62	Olanzapin 15mg
63	Olanzapin 10mg
64	Fluanxol 14mg
65	Risperdal 4mg
66	Risperidon 3mg
67	Amisulprid 600mg
68	Aripiprazol 10mg
69	Risperidon 2mg
70	Abilify 10mg
71	Risperidon 4mg
72	Xeplion 75mg, Zyprexa 15mg
73	Clozapin 500mg; Citalopram 60mg
74	Olanzapin 12,5, Sertralin 50mg
75	Clozapin 400mg, Venlafaxin 300mg

76	Olanzapin 20mg, Amisulprid 1000mg
77	Olanzapin 10mg, Citalopram 10mg
78	Clozapin 500mg, Risperidon 8mg
79	Olanzapin 15mg, Amisulprid 300mg
80	Xeplion 75mg/4Wochen, Venlafaxin ret 75mg
81	Aripiprazol 10mg, Quetiapin 100mg
82	Abilify 20mg, Fluanxol 2mg
83	Sertralin 100mg, Fluanxol 5mg
84	Aripiprazol 20mg, Lithium 900mg
85	Citalopram 30mg, Olanzapin 15mg
86	Flupentixol 20mg, Mirtazapin 30mg
87	Abilify 30mg, Clozapin 250mg, Venlafaxin ret 75mg
88	Leponex 250mg, Solian 900mg, Valdoxan 50mg
89	Valproat ret 1200mg, Olanzapin 20mg, Risperidon 2mg
90	Clozapin 200mg, Aripiprazol 10mg, Citalopram 10mg
91	Risperidon 2mg, Aripiprazol 10mg, Akineton ret 4mg
92	Abilify 15mg, Clozapin 200mg, Xeplion alle 4 Wochen
93	Clozapin 400mg, Cymbalta 30mg, Ergenyl chrono 2000mg
94	Solian 600mg, Quilonum ret 900mg, Zyprexa 5mg
95	Xeplion 100mg alle 4 Wochen, Valproat 900mg, Risperdon 2mg
96	Clozapin 350mg, Amisulprid 100mg, Sertralin 100mg
97	Quetiapin 400mg, Escitalopram 20mg, Haldol 2mg, Biperiden ret 4mg, Lorazepam
98	Ergenyl Chrono 900mg; Quilonum ret 450mg, Clozapin 400mg, Risperidon 3mg
99	Fluanxol Depot 2% 1,6ml/14tg, Akineton ret 1-0-0, Citalopram 40mg, Abilify 5mg
100	Quilonium ret 900mg, Ergenyl chrono 900mg, Olanzapin 5mg, Venlafaxin 37,5mg
101	Olanzapin 25mg, Abilify 15mg, Sertralin 150mg, Mirtazapin 30mg, Lorazepam 1mg
102	Amisulprid 450mg, Escitalopram 15mg
103	Aripiprazol 20mg, Clozapin 250mg
104	Quetiapin 25 mg,Risperidon 3mg
105	Clozapin 350mg, Fluvoxamin25mg
106	Clozapin 300mg, Citalopram 30mg
107	Aripiprazol 15mg, Risperdon 4mg, Valproat 900mg
108	Clozapin 200mg, Valproat 900mg
109	Aripiprazol 15mg, Quetiapin 100mg, Pipamperon 40mg
110	Aripiprazol 10mg, Haloperidol 5mg, Biperiden ret 4mg

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD. Dr. rer. nat. Alexander Brunnauer für die Überlassung des Themas und dafür, dass er mich während der Bearbeitung meiner Dissertation hervorragend betreut und unterstützt hat. Er stand mir in jedem Stadium der Doktorarbeit als Ansprechpartner zur Verfügung und war stets am Fortgang der Arbeit interessiert. Ich bedanke mich für die Geduld und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Erwähnt soll hier auch meine Mitbetreuerin Dr. phil. Julia Diemer werden.

Außerdem möchte ich mich bei der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München und deren Mitarbeitern bedanken.

Bei der Hanns-Seidel-Stiftung e.V. bedanke ich mich für die Förderung während meines Studiums und meiner Promotion durch das Begabtenstipendium aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.

Vielen Dank an meine Freunde für die Unterstützung und die vielen motivierenden Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation. Hervorheben möchte ich hier meine Freundin Carina, die bei Statistik-Fragen immer ein offenes Ohr hatte.

Zuletzt möchte ich meinem Freund sowie meiner Familie recht herzlich danken. Dank gilt meiner Tante für das Korrekturlesen sowie vor allem meinen Eltern, die mich auf meinem Weg durch das Studium sowie der Dissertation begleitet haben und mir alles ermöglicht haben.

15 Affidavit



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Schwarzfischer, Lena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Effekte polypharmazeutischer Behandlung schizophrener Patienten auf die Fahrsicherheit

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Cham, 7.10.2025

Lena Schwarzfischer

Ort, Datum

Unterschrift Lena Schwarzfischer

16 Übereinstimmungserklärung



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Lena Schwarzfischer

Ihre Adresse:

Deutschland (=Bundesrepublik Deutschland)

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

Effekte polypharmazeutischer Behandlung schizophrener Patienten auf die Fahrsicherheit

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Cham, 7.10.2025

Lena Schwarzfischer

Ort, Datum

Unterschrift Lena Schwarzfischer